



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SIGLO XXI



**Relación entre la variabilidad de la hemoglobina glucosilada y la
progresión de la nefropatía diabética en pacientes con diabetes
mellitus tipo 1 y función renal estadio 1 a 3**

Presenta:

Dra. Eileen Liberata Uresti Flores presenta para obtener la especialidad de Medicina Interna CMN S.XXI, IMSS. Tel: 56-27-69-00 Ext 21551. Correo electrónico: eileenuresti@hotmail.es

Asesor:

Dra. Claudia Ramírez Rentería. Endocrinología. Hospital de Especialidades, CMN S.XXI, IMSS. Tel: 56-27-69-00 Ext 21551. Correo electrónico: clau.r2000@gmail.com

Dr. Aldo Ferreira Hermsillo. Dra. Claudia Ramírez Rentería. Endocrinología. Hospital de Especialidades, CMN S.XXI, IMSS. Tel: 56-27-69-00 Ext 21551. Correo electrónico: aldo.nagisa@gmail.com

Dra. Maura Estela Noyola García. Medicina Interna. Hospital de Especialidades, CMN S.XXI, IMSS. Tel: 56-27-69-00 Ext.21544 Correo electrónico: mnoyola.g@gmail.com

Ciudad de México

Febrero 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Hoja recolectora de firmas

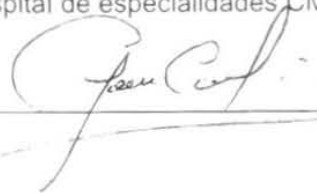
Dra. Victoria Mendoza Zubieta

Jefe de la división de educación en salud
UMAE Hospital de especialidades CMN siglo XXI



Dr. Juan Carlos Anda Garay

Profesor titular del curso de especialidad de medicina interna.
UMAE Hospital de especialidades CMN siglo XXI



Dra. Claudia Ramirez Renteria

Endocrinóloga
Medico adscrito al servicio de Endocrinología.
UMAE Hospital de especialidades CMN siglo XXI



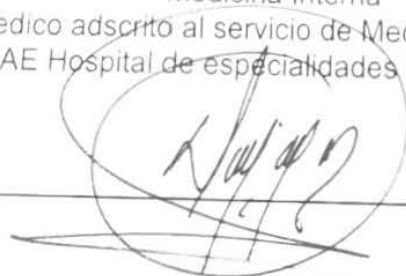
Dr. Aldo Ferreira Hermosillo

Endocrinóloga
Medico adscrito al servicio de Endocrinología.
UMAE Hospital de especialidades CMN siglo XXI



Dra. Maura Estela Noyola García

Medicina Interna
Medico adscrito al servicio de Medicina Interna
UMAE Hospital de especialidades CMN siglo XXI





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobación

Comité Local de Investigación en Salud 3601.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL
SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 016 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Miércoles, 03 de julio de 2019

M.C. CLAUDIA RAMIREZ RENTERIA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Relación entre la variabilidad de la hemoglobina glucosilada y la progresión de la nefropatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y función renal estadio 1 a 3** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional
R 2019-3601-146

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cedevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

[Firma]

IMSS

SELECCIÓN Y REGISTRO DE DATOS

Agradecimientos

Agradezco sinceramente a todos mis maestros y compañeros por apoyarme en estos 4 años, llenos de retos y aprendizaje, así como a mi familia por siempre apoyarme en los momentos difíciles.

Gracias a la Dra. Claudia Ramírez Rentería por su apoyo y dedicación a la realización de esta tesis, así como al equipo de investigación del departamento de Endocrinología del Centro Medico Nacional SXXI, gracias al Dr. Aldo Ferreira y a mi maestra la Dra. Noyola por su apoyo incondicional.

Por último, quiero agradecer a mi institución, el hospital de especialidades de Centro Medico Nacional por el apoyo brindado a este proyecto y por supuesto a la UNAM, por permitirme ser parte de los egresados de la máxima escuela formadora de profesionistas de México.

I. **Índice**

a. Resumen	Pagina 1
b. Datos de la tesis	Pagina 2
c. Introducción	Pagina 3-25
d. Planteamiento del problema	Pagina 25-26
e. Justificación	Pagina 26
f. Objetivos.....	Pagina 26
g. Hipótesis	Pagina 26
h. Material y metodos	Pagina 26-29
i. Variables	Pagina 29-33
j. Aspectos eticos	Pagina 33-34
k. Analisis estadístico	Pagina 34
l. Recursos financieros y factibilidad	Pagina 34
m. Aspectos de bioseguridad	Pagina 34
n. Cronograma	Pagina 35
o. Resultados	Pagina 35-45
p. Discusión y analisis	Pagina 45-47
q. Conclusiones.....	Pagina 48
r. Anexos.....	Pagina 49-52
s. Referenecias bibliográficas.....	Pagina 53-57

II.- Resumen

Introducción: la variabilidad glucémica se relaciona a mayor progresión de las complicaciones microvasculares y macrovasculares de la diabetes mellitus, tanto tipo 1 y 2. Aún no hay un consenso sobre cuál es la mejor manera de determinarla. La hemoglobina glucosilada representa un “promedio” de las glucosas del paciente y una variación importante en sus determinaciones pudiera reflejar grandes fluctuaciones en la glucosa y asociarse a complicaciones crónicas.

Objetivos: observar la relación de la variabilidad glucémica los cambios en la hemoglobina glucosilada y la severidad de la nefropatía diabética en pacientes con DM tipo 1.

Análisis estadístico: Se describirán resultados con mediana y rangos intercuartílicos, las asociaciones se harán con chi cuadrada, U de Mann Whitney y correlación de Spearman según el tipo de variables. Se considerará significativa una $p < 0.05$.

Experiencia del grupo: Los doctores Ferreira y Ramírez son endocrinólogos y maestros en ciencias con experiencia en el manejo de pacientes con DM1, el diseño de protocolos, así como el análisis de datos. La Dra Uresti es médico residente de medicina interna quien cuenta también con la capacidad para evaluar a estos pacientes y ha sido entrenado en el manejo de datos y captura de información. La Dra Noyola es internista y maestra en ciencias y cuenta con la capacidad para la revisión de pacientes, así como redacción del escrito final.

Resultados: Entre el año 2018 y 2019, se incluyeron a 72 pacientes, la edad promedio fue de 36 años (27-43), el 65.1% mujeres, el 82.9% tenían más de 10 años de diagnóstico con edad promedio de 11 años (8-18.5), Solo el 27.9% de los pacientes llegaron a metas de glucosa en los primeros 5 años del diagnóstico. Seguidos por 2 años en promedio (0.5 a 4 años). La depuración de creatinina basal alta se relacionó a su disminución en el seguimiento 109 ml/min [89-145] vs 91 ml/min [81-120] ($p=0.072$), un menor seguimiento se asoció a síndrome metabólico (45% vs 29%) (OR 3.86, $p=0.050$). Los pacientes con una o más variaciones arriba de 1% de HbA1c en el periodo de seguimiento tuvieron una depuración de creatinina final significativamente más baja. ($p=0.004$).

Conclusiones: la progresión de enfermedad renal crónica probablemente se encuentra en relación a la variabilidad glucémica, siendo la hiperfiltración renal un dato temprano de esta, sin embargo aún faltan estudios con mayor número de pacientes y con mayor tiempo de seguimiento para continuar demostrando esta clara asociación.

III.- Datos de la tesis

<i>DATOS DEL ALUMNO</i>	
<i>Apellido paterno</i> <i>Apellido materno</i> <i>Nombre</i> <i>Teléfono</i> <i>Universidad</i> <i>Facultad o escuela</i> <i>Carrera</i> <i>No. de cuenta</i>	<i>Uresti</i> <i>Flores</i> <i>Eileen Liberata</i> <i>5530059570</i> <i>Universidad Nacional Autónoma de México</i> <i>Facultad de Medicina</i> <i>Especialidad de Medicina Interna</i> <i>99389725</i>
<i>DATOS DE LOS ASESORES</i>	
<i>Apellido paterno</i> <i>Apellido materno</i> <i>Nombre</i>	<i>Ramírez</i> <i>Rentería</i> <i>Claudia</i>
<i>DATOS DE LOS COLABORADORES</i> <i>Apellido paterno</i> <i>Apellido materno</i> <i>Nombre</i>	<i>Ferreira</i> <i>Hermosillo</i> <i>Aldo</i>
<i>DATOS DE LOS COLABORADORES</i> <i>Apellido paterno</i> <i>Apellido materno</i> <i>Nombre</i>	<i>Noyola</i> <i>García</i> <i>Maura Estela</i>
<i>DATOS DE LA TESIS</i>	
<i>Título</i> <i>No. de páginas</i> <i>Año</i> <i>Número de registro</i>	<i>Relación entre la variabilidad de la hemoglobina glucosilada y la progresión de nefropatía diabética en pacientes con DM1 y estadio renal 1 a 3</i> <i>57</i> <i>2019</i> <i>R-2019-3601-146</i>

II. Introducción

Antecedentes

El término “diabetes mellitus (DM)” representa un grupo heterogéneo de alteraciones metabólicas caracterizadas por la presencia de hiperglucemia. Todas estas condiciones asociadas a defectos en la secreción y acción de la insulina. De acuerdo a la Sociedad Americana de Diabetes (ADA) 2018, la diabetes puede clasificarse en cuatro categorías clínicas: diabetes tipo 1, secundaria a la destrucción de las células β , que por lo general conduce a una deficiencia absoluta de insulina; diabetes tipo 2, asociada a una pérdida progresiva de la secreción de insulina en el fondo de una resistencia a la insulina; diabetes mellitus gestacional (DMG), diagnosticada durante el segundo o tercer trimestre del embarazo y la diabetes debido a otras causas específicas, por ejemplo, síndromes monogénicos (como la diabetes neonatal y MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young), enfermedades del páncreas exocrino (como la fibrosis quística) y la inducida por fármacos. La Sociedad Americana de Diabetes publica anualmente los estándares de diagnóstico y tratamiento con base en los cuales se generan las guías locales y a nivel mundial. (1)

El diagnóstico de diabetes se realiza con determinaciones de glucosa plasmática, ya sea las concentraciones de glucosa plasmática en ayuno o a las dos horas 2 de haber ingerido 75 grs de glucosa disuelta en 250-500 ml de agua en menos de 5 minutos (llamada prueba de curva de tolerancia oral a la glucosa), al determinar las concentraciones de hemoglobina glucosilada (A1C). Los criterios diagnósticos son los siguientes: una glucosa plasmática en ayuno ≥ 126 mg o una glucosa plasmática 2 hrs después de una prueba de tolerancia a la glucosa ≥ 200 mg, o una A1C ≥ 6.5 % mediante un estudio estandarizado. O bien al tratarse de un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica, con una glucosa plasmática al azar ≥ 200 mg/dl, recomendándose la confirmación de los resultados mediante la repetición de las pruebas alteradas. La concordancia entre dichas pruebas es imperfecta, por lo tanto, si un paciente presenta resultados discordantes en dos pruebas diferentes, la prueba que esté por encima del punto de corte para el diagnóstico debe repetirse. El diagnóstico de diabetes se realiza al confirmarse dicha prueba. (1)

En México, la Secretaría de Salud genera publicaciones y guías de práctica clínica para el manejo de estos pacientes, (2) sin embargo estas llevan un retraso de varios años respecto a las guías internacionales y los artículos de revisión más importantes. En nuestro país, existe aún poca investigación local que permita generar nuestra propia evidencia y guías, por lo cual se siguen habitualmente las recomendaciones de las guías Americanas, sin embargo debemos tomar en cuenta que nuestra población presenta características epidemiológicas únicas (3) y un acceso distinto a los servicios de salud que los reportados por las guías americanas o europeas y que por lo tanto no están validadas en población latinoamericana y podrían no ser siempre aplicables.

Epidemiología de la diabetes

La diabetes es un importante problema de salud pública y en las últimas décadas han aumentado sin pausa la incidencia y prevalencia de esta enfermedad.(4) Según las estimaciones, 422 millones de adultos en todo el mundo tenían DM en el 2014, frente a los 108 millones de 1980. La DM tipo 2 representa más del 90% de los casos observados en la atención primaria, y la DM tipo 1 representa la mayoría del resto (entre el 5% y el 10% de todos los casos). (4)

La prevalencia mundial de la diabetes casi se ha duplicado desde 1980, pues ha pasado del 4,7% al 8,5% en la población adulta. Ello supone también un incremento en los factores de riesgo asociados, como el sobrepeso o la obesidad. En 2014, más de 1 900 millones de adultos de más de 18 años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 600 millones eran obesos. (4)

Utilizando los criterios internacionales previamente descritos, la encuesta ENSANUT 2016 reporta que en México la proporción de adultos con diagnóstico médico previo de DM fue de 9.4%, lo que muestra un incremento importante en comparación con la proporción reportada en la ENSANUT 2006 (7%) y en la ENSA 2012 (9.2%). El mayor aumento de la prevalencia de diabetes, al comparar ENSA 2012 y 2016, se observó entre los hombres de 60 a 69 años y entre las mujeres con 60 ó más años. En esta encuesta, la mayoría de los pacientes con diabetes con diagnóstico médico previo tiene entre 60 y 79 años.

Las complicaciones que los pacientes con diabetes reportaron en mayor proporción fueron: visión disminuida en un 54.5%, retinopatía en 11.2%, ceguera en 9.95%, pie diabético 9.1% y amputación en 5.5%, todas estas, excepto retinopatía se reportaron en mayor proporción en comparación a lo reportado en la ENSA 2012. (4,5)

La diabetes y sus complicaciones conllevan importantes pérdidas económicas para las personas que la padecen y sus familias, así como para los sistemas de salud y las economías nacionales por los costos médicos directos y la pérdida de trabajo y sueldos. La ADA ha documentado un aumento inexorable en el costo de la DM en los Estados Unidos y su perjudicial impacto en la productividad. Para el 2012, las personas que viven con diabetes invierten hasta \$ 306 mil millones en costos médicos directos, más de 1 de 5 dólares gastados en atención médica en los EE.UU.(5) Los estadounidenses con DM diagnosticada tienen gastos médicos anuales de \$ 7,900 o aproximadamente 2.3 veces más de lo que sería sin diabetes. Estos pacientes también presentan pérdidas de hasta 69 mil millones de dólares en costos relacionados con el ausentismo, la disminución en la productividad laboral o el hogar, la discapacidad relacionada con la diabetes y la mortalidad prematura.(4) En el caso de la nefropatía, los pacientes con normoalbuminuria que progresan a microalbuminuria incrementan sus gastos anuales por \$396 dólares ($p < 0.001$) y los que progresaron de microalbuminuria a macroalbuminuria incrementaron \$747 dólares respecto a los que no tenían progresión, esto representa 37 y 41% de incremento respecto al gasto basal.(36)

El costo se eleva 300% cuando los pacientes llegan a una etapa terminal y requieren diálisis y 500% cuando requieren transplante. (37), el 20 a 40% de los pacientes que inician diálisis tienen diabetes aun en los países desarrollados, aun así la sobrevida promedio es alrededor de 3 años y el 90% de los pacientes con insuficiencia renal no se dializan.(37)

En México solo el 15.2 % de los pacientes con diabetes reportó medición de hemoglobina glucosilada, el 12.1% hombres y 17.5% de las mujeres, el 4.7% reportó medición de microalbuminuria, y solo el 29% de los pacientes con diabetes reportó revisión de los pies en el último año. (4)

Metas de control

Existen dos técnicas para evaluar la eficacia del manejo sobre el control glucémico: el automonitoreo de la glucosa sanguínea y la determinación de la hemoglobina glucosilada (HbA1c). Estas determinaciones nos ayudan a evaluar la respuesta individual a la terapia y si los objetivos glucémicos se están logrando y existe una correlación entre mayor frecuencia de automonitoreo con una A1C más baja y por lo tanto un mejor control de la enfermedad. (1).

La A1C refleja la glucemia promedio durante varios meses y tiene un fuerte valor predictivo para las complicaciones de la diabetes. Las últimas recomendaciones indican que el estudio

se debe realizar de forma rutinaria en todos los pacientes con diabetes, aproximadamente cada 3 meses. Tomando en cuenta que sus resultados están sujetos a ciertas limitaciones, como la rotación de hematíes (hemólisis, pérdida de sangre) y las variantes de hemoglobina (hemoglobinopatías). (6)

Las recomendaciones para el control glucémico en adultos no embarazadas, incluyen: concentraciones de glucosa sanguínea que correlacionen con un nivel de A1C < 7%, la determinación de glucosa en ayuno entre 80 a 110 o 130 y antes de la cena < 150 mg/dL, mientras que la determinación de glucosa plasmática postprandial 1 a 2 hrs después del inicio de alguna comida no debe ser mayor de 180 e idealmente < 150 mg/dL, dependiendo de la guía que se lea. (1,6) (Ver tabla 1).

	Guías ADA	Guías AACE	Guías IDF
Glucosa en ayuno	70-130mg/dl	<110 mg/dl	<115 mg/dl
Glucosa post prandial	<180 mg/dl	<140 mg/dl	<160 mg/dl
HbA1c	<7%	Menor o igual 6.5%	<7 %

Tabla 1. Metas de control de diabetes de acuerdo a las principales guías internacionales.(1,6)

El uso de tratamiento tiene como objetivo reducir los valores de glucosa plasmática postprandial a < 180 mg lo cual ayuda a disminuir las concentraciones de A1C. Así como una meta de glucosa en ayuno de 80 – 130 mg. Con el objetivo de disminuir las complicaciones tanto micro como macrovasculares de la hiperglucemia. (1). Debido a que las personas con diabetes tienen un riesgo cardiovascular elevado y otros componentes del síndrome metabólico se consideran relevantes para el control de diabetes, las metas de control incluyen también: el control de lípidos, presión arterial, peso, dieta, actividad física y tabaquismo. (1) (Ver tabla 2)

Parámetro	Metas para un control excelente en la mayoría de los pacientes
Glucosa en ayuno	80-130 mg/dL
Glucosa 2 horas después de un alimento	< 180 mg/dL
Hemoglobina Glucosilada	<7% < 6.5% en pacientes jóvenes y con control estricto

	< 7.5% en paciente de edad avanzada, riesgo de hipoglucemia o poca esperanza de vida
Colesterol total	<200 mg/dL
Colesterol HDL	>50 mujeres y 40 en hombres mg/dL
Colesterol LDL	<100 mg/dL
Triglicéridos	<150 mg/dL
Presión arterial	<130/80 mmHg
Índice de masa corporal (peso para la estatura)	<25 kg/m ²
Ejercicio	30 minutos/ 5 días de la semana o 150 minutos de ejercicio aeróbico.
Dieta	Balanceda indicada por nutriólogo
Fumar	Nunca

Tabla 2. Resumen de las recomendaciones y metas para lograr un control de los factores de riesgo de complicaciones micro y macrovascular en diabetes. (1).

Las metas de control pueden variar en algunas guías y también de acuerdo a las características de los pacientes, ya que el control estricto se asocia a mayor hipoglucemia, lo cual puede ser riesgoso en algunos casos, mientras que las metas menos estrictas pueden ser aceptables en pacientes con edad avanzada, diabetes de larga evolución, riesgo de hipoglucemia, poca esperanza de vida, entre otras consideraciones. Estas variaciones en el control de la diabetes también se describen en las recomendaciones de la ADA (Ver figura 1). (1,7).

Abordaje del tratamiento de la hiperglucemia

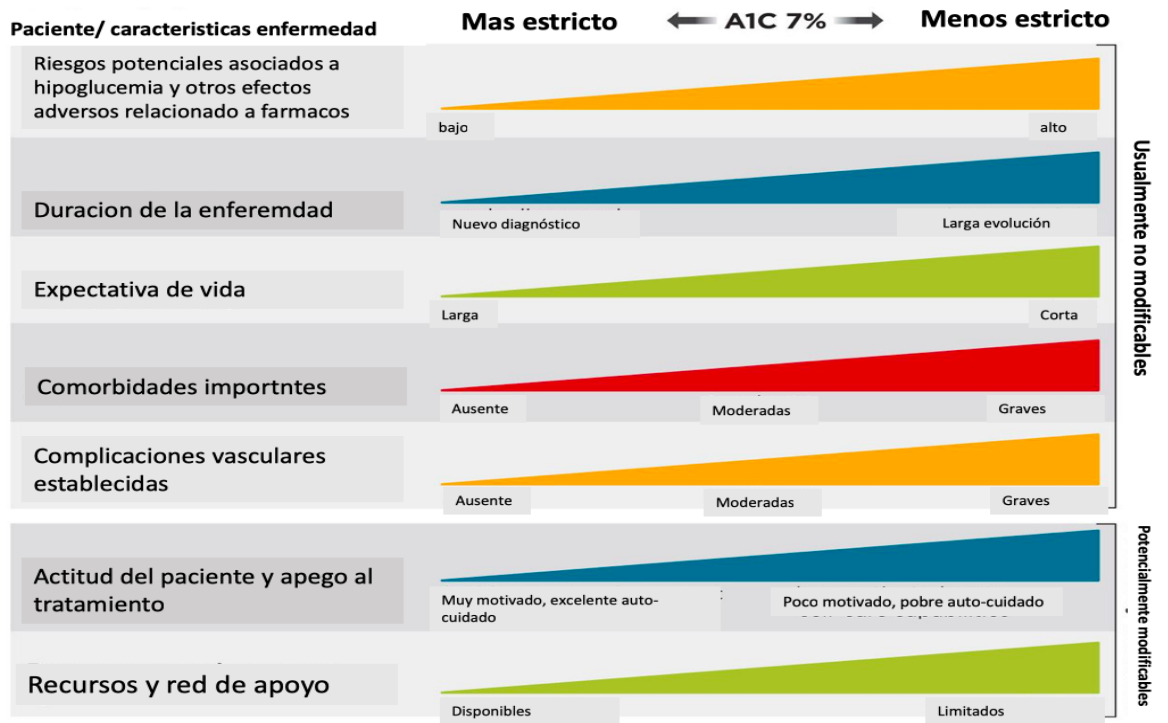


Figura 1. Factores que se deben considerar en la astringencia en las metas de control de diabetes. Ya que los pacientes presentan diversas comorbilidades, evoluciones y complicaciones, la meta de control se debe individualizar.(1)

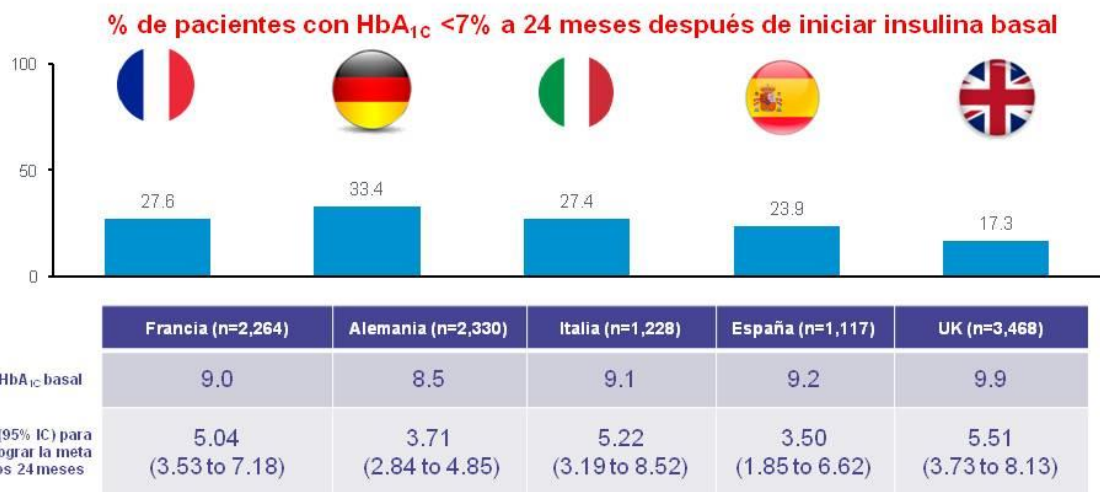
Aun considerando estos factores, lo dinámico de las determinaciones que se evalúan y el acceso a tratamiento en diferentes partes del mundo, se considera que menos de un 30% de los pacientes tienen un control “perfecto” de todos los factores en un momento determinado incluso con los tratamientos más efectivos. (7) (Ver figura 2).

Muchos pacientes no logran una HbA_{1c} <7% después de iniciar insulina basal (a corto y largo plazo)

n= 10,407 pacientes DM2 sin insulina previa, 2007–2014

Base de datos estratégica de Cegedim

- No lograr una HbA_{1c} ≤7% a los 3 meses post-inicio de insulina basal se asoció con un control sub-óptimo a los 24 meses (P≤0.001);



Adaptado de Mauricio D et al. Poster presentation at EASD 2015; Abstract 961

Figura 2. Porcentaje de pacientes que alcanzan metas de control de diabetes con el inicio de insulina en países europeos. (modificado de la referencia 35).

En México el porcentaje de pacientes que alcanzan las metas de control es solamente del 25% (5). La prevalencia de diagnóstico médico previo de diabetes en adultos fue de 9.4%, siendo ligeramente mayor en las mujeres y en las localidades urbanas. El 87.8% de los pacientes con diabetes están bajo tratamiento médico para controlar su enfermedad. En el último año, 15.2% de los pacientes con diabetes tuvieron alguna medición de hemoglobina glucosilada (4). Debido a que la diabetes consume entre 4.7 y 6.5 % del presupuesto del IMSS, con una inversión del 36% para diagnóstico de DM2, es de suma importancia la implementación de métodos de medición en todos los niveles de atención (especialmente hemoglobina glucosilada) con el afán de unificar el proceso en todos los centros y lograr un mejor control de los pacientes con diabetes. En primer nivel de atención del IMSS es de suma importancia ya que aun no se cuenta con estos estudios en todas las clínicas, siendo que es donde se debe realizar la identificación de estos pacientes de manera oportuna, iniciar tratamiento y se busca evitar complicaciones. (34)

Importancia del control de la Diabetes Mellitus

El Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) comparó la terapia intensiva con múltiples inyecciones y un control de glucosa en rangos específicos logrando una media de HbA1c de 7.2% versus la terapia convencional que logró una media de HbA1c de 9.1% en pacientes con diabetes tipo 1. Antes de este estudio no había metas de control para diabetes y se dejaban a criterio del médico y la preferencia del paciente, pero el estudio demostró que la disminución de las concentraciones de glucosa con la terapia intensiva, redujo el desarrollo y progresión de las complicaciones microvasculares de la diabetes tanto en adultos como en adolescentes, en comparación con la terapia convencional. La terapia intensiva en una media de 6,5 años dirigida a obtener concentraciones de glucosa casi normales redujo el riesgo de desarrollo y progresión de retinopatía hasta en un 76% en comparación con la terapia convencional. (8) Este estudio ayudó a posicionar a la HbA1c como un biomarcador de la diabetes. (9)

Después de la intervención, los sujetos fueron tratados de manera habitual por sus médicos, pero seguidos durante el tiempo. Este estudio fue llamado el Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (EDIC). Lo que se observó es que los pacientes en el grupo intensivo, aumentaban sus concentraciones de hemoglobina glucosilada y los del grupo convencional los disminuyeron, considerando la nueva evidencia disponible, ambos grupos trataban de llegar a concentraciones casi normales de glucosa y HbA1c, pero sin el seguimiento estricto ni el apoyo del protocolo. Ambos grupos se estabilizaron en concentraciones de HbA1c alrededor de 8%. A pesar de la similitud en el control, durante los primeros 4 años del EDIC, el grupo de terapia intensiva experimentó una menor incidencia de progresión de la retinopatía que el grupo convencional anterior. La progresión más lenta de la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía con la terapia intensiva versus la terapia convencional, a pesar de concentraciones similares de A1C, se denominó "memoria metabólica", cuyos beneficios persisten a través de 10 años de seguimiento. La actualización más reciente del estudio en el 2016, muestra que los beneficios del tratamiento intensivo en los primeros años de la enfermedad son persistentes también en cuanto a disminución de complicaciones macrovasculares. Estas diferencias pueden verse incluso décadas después y son significativas. (10)

Considerando que la edad de los pacientes con Diabetes tipo 2 es mayor que la de los de DM1, era de esperarse diferencias entre ellos. Los pacientes con DM2 tienen otros factores de riesgo cardiovascular y se esperaba una mayor mortalidad. En el caso de los pacientes

con DM tipo 2 el Prospective Diabetes Study (UKPDS) comparó los efectos del control intensivo de la glucosa sanguínea sobre el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares en pacientes con diabetes tipo 2.

Demostrando que el control intensivo de la glucosa sanguínea disminuye el riesgo de complicaciones microvasculares, pero no las macrovasculares en el primer corte de su estudio. La disminución fue del 25 % en el riesgo de complicaciones microvasculares en el grupo de tratamiento intensivo.

Las recomendaciones recientes establecen una meta de A1C por debajo del 7%, el UKPDS mostró que una A1C mediana del 7% en los primeros 10 años después del diagnóstico de DM, reduce sustancialmente la frecuencia de las complicaciones microvasculares. Así mismo la terapia intensiva inicial durante el DCCT ha dado como resultado una reducción benéfica sostenida en la incidencia acumulada de progresión de la retinopatía hasta por 10 años de seguimiento, gracias a la memoria metabólica. Sugiriéndose incluso que una mayor disminución en las concentraciones de A1C está asociado con una mayor reducción en el riesgo de complicaciones microvasculares. Aunque con un mayor riesgo de desarrollo de hipoglucemia, considerándose que los riesgos de objetivos glucémicos más bajos superan el beneficio potencial de las complicaciones microvasculares. Considerándose a los niños con DM tipo 1 y los ancianos como poblaciones particularmente vulnerables a la hipoglucemia al tener una menor capacidad para reconocer los síntomas, no recomendándose un control tan estricto de glucosa en este tipo de pacientes, sugiriéndose una meta de A1C de < 7.5 % en los niños y adolescentes y en los ancianos < 8%.(10)

Estudios de reducción de la glucosa que confirmaron el beneficio en complicaciones microvasculares pero resultados mixtos en los resultados macrovasculares					
Estudio	Hba1c basal Control vs intensivo	Promedio de duración(años)	Microvascular	Enfermedad cardiovascular	mortalidad
UKPDS	9%,7.9% VS 7%	Reciente diagnostico	↓ ↓	↔ ↓	↔ ↓
ACCORD	8.3%7.5 % VS 6.4	10	↓ ↓	↔	↑

ADVANCED	7.5% 7.3% VS 6.5%	8	↓ ↓	↔	↔
VADT	9.4% 8.4 %VS 6.9%	11.5	↓ ?	↔ ↓	↔ ↔
<input type="checkbox"/> seguimiento a 20 años. <input type="checkbox"/> seguimiento a 10 años					

Tabla 3. Resumen de los principales estudios que evaluaron prevención de complicaciones microvasculares y macrovasculares en diabetes. (10).

Hemoglobina glucosilada como herramienta diagnóstica y de seguimiento.

La glucosa se une a muchas estructuras dentro del cuerpo, principalmente a las proteínas. Esta unión puede ser reversible o irreversible dependiendo de la cantidad de glucosa a la que la proteína está expuesta y el tiempo de exposición. De manera natural esta glucosilación sucede en personas sanas, sin embargo el cuerpo tiene la capacidad de eliminarlas. En las personas con diabetes, estos mecanismos se ven sobrepasados y la cantidad de productos de glucosilación pueden encontrarse muy aumentados y se considera que incluso, los productos avanzados de la glucosilación y su metabolismo defectuoso, están relacionados con las complicaciones crónicas de la diabetes. (12).

Los niveles elevados de glucosa inician formando adiciones covalentes con las proteínas del plasma (albumina, fibrinogeno, globulinas) mediante un proceso no enzimático conocido como glicación es también conocido como reacción de Maillard, esta reacción se divide en tres principales estadios; en un estadio temprano, glucosa (u otro azúcar reductor como fructosa, pentosa, galactosa, manosa) reaccionan con un grupo amino libre para formar un compuesto inestable “la base de Schiff ” que se someta a un rearrreglo para formar un producto más estable, el producto de Amadori, en el estadio intermedio, el producto de Amadori se degrada en compuestos de dicarbonilo reactivos como el glicoxal por deshidratación, oxidación y otras reacciones, hasta este momento es reversible el daño al dejar el estímulo productor (hiperglucemia), en el último estadio irreversible se forman los “productos finales de glicación avanzada”, estos productos insolubles, se acumulan en proteínas de larga vida interviniendo en su funcionamiento. (Ver figura 3) (12-13).

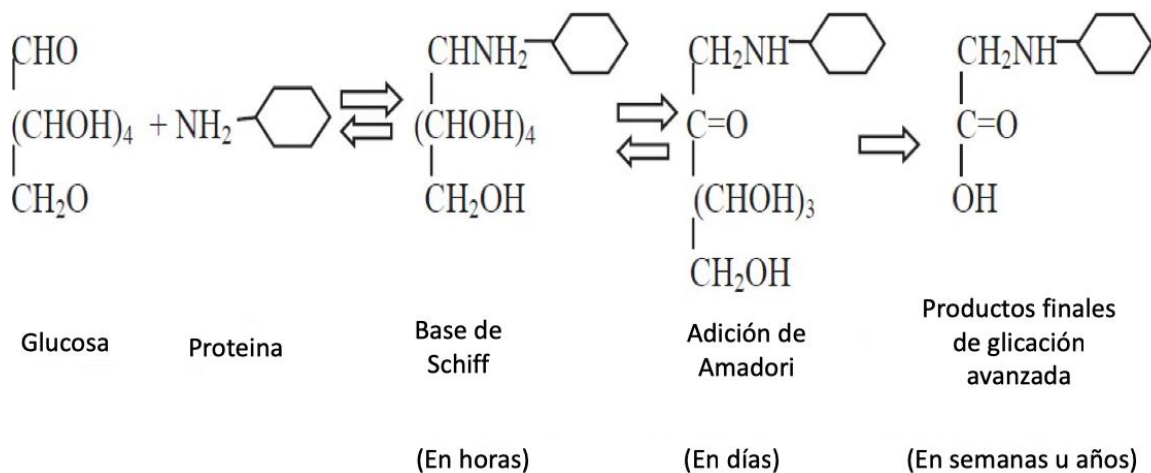


Figura 3. Esquema representativo de la reacción de Meillard (13).

La glicación avanzada es una de las vías implicadas en el desarrollo y progresión de diferentes complicaciones de la diabetes incluyendo nefropatía, retinopatía y neuropatía, así como complicaciones vasculares. Además, los productos de glicación avanzada también se acumulan intracelularmente, lo que estimula la activación de vías de señalización, además las proteínas de glicación interfieren en la conformación molecular, en la actividad enzimática, por lo que el producto de estas alteraciones es una afección sistémica. (13)

La hemoglobina (Hb) es una de las proteínas que pueden pasar por este proceso. Existen diferentes tipos de hemoglobinas humanas, la Hb fetal (HbF), es el componente principal de la Hb del recién nacido. Posee dos cadenas γ en lugar de dos cadenas β y se representa $\alpha_2\gamma_2$. La HbF está adaptada al ambiente materno-fetal, fija el oxígeno mucho más fuerte para competir por el O_2 con la HbA materna (su curva de saturación está desplazada a la izquierda). Esto se consigue gracias a que dos de los grupos que recubren la cavidad de fijación de 2,3-difosfoglicerato (DPG) tienen cadenas laterales neutras, a diferencia de la HbA en la que están cargadas positivamente. Lo anterior hace que el DPG, cargado negativamente, se una menos a la HbF y en lugar de ello, se fije más fuerte el O_2 . Además, entre 15% y 20% de la HbF está acetilada en sus N-terminales y se denomina HbF1; esta variante no fija DPG. Las hemoglobinas Gower I, Gower II y Portland son embrionarias y solo aparecen durante el primer trimestre de gestación. La Hb Gower II es la más importante y alcanza entre 50% y 60% de toda la Hb embrionaria.

Más del 95% de la hemoglobina del adulto y de los niños mayores de 7 meses es A (HbA). Su estructura se designa como $\alpha_2\beta_2$, para indicar que posee dos cadenas α y dos β . Los adultos tienen un 2-3% de HbA₂, la cual está compuesta por dos cadenas α como las de la Hb A, y dos cadenas δ . Se representa como $\alpha\delta$. Las cadenas δ son diferentes de las cadenas β y están bajo control genético independiente. Normalmente existen diversas especies de HbA modificada; se designan como A1a1, A1a2, A1b y A1c, y se deben a modificaciones postraduccionales de la Hb con diversos azúcares como glucosa-6-fosfato. La más importante cuantitativamente, es la Hb A1c, proviene de la fijación covalente de un resto de la glucosa al extremo N- terminal de la cadena β . La reacción no es catalizada enzimáticamente, dependiendo entonces su velocidad de la concentración de glucosa, por tanto, la Hb A1c constituye una medida útil del control de los pacientes con diabetes durante las semanas previas a la toma de la muestra y representa solo el 4% del total de hemoglobina. (11)

La HbA1c representa una parte de todas las hemoglobinas encontradas en los humanos y al glucosilarse pasa por diferentes etapas. La forma que nos es de utilidad en diabetes es en realidad un Cuerpo de Amadori, no un producto avanzado de glucosilación, por lo tanto puede revertirse si el paciente disminuye sus concentraciones de glucosa. En algunos otros casos, la glucosa puede permanecer unida a la hemoglobina hasta que el eritrocito muere y la vida media de un eritrocito puede ser de 3 meses en promedio y por eso la HbA1c se asocia a un promedio de glucosa sérica en los últimos 3 meses, pero en realidad puede variar entre 8 a 12 semanas. (13)

Otro factor importante es que la mayor parte de la HbA1c está formada por la glucosa del último mes, mientras que los eritrocitos “viejos” van siendo eliminados en diferentes etapas, la proporción de HbA1c que representa a los dos o tres meses anteriores es menor.

Así mismo, dependiendo de la concentración de glucosa promedio, la HbA1c puede representar en diferente medida a la glucosa en ayuno y la postprandial. En los pacientes con HbA1c más bajas (<7%) la glucosa en ayuno representa un 30% de la HbA1c total, mientras que las postprandiales representan el 70% restante. En los pacientes con HbA1c más altas (>10%), por el contrario, el 70% de la HbA1c representa la glucosa en ayuno y el 30% restante las postprandiales. (Ver figura 4). (14).

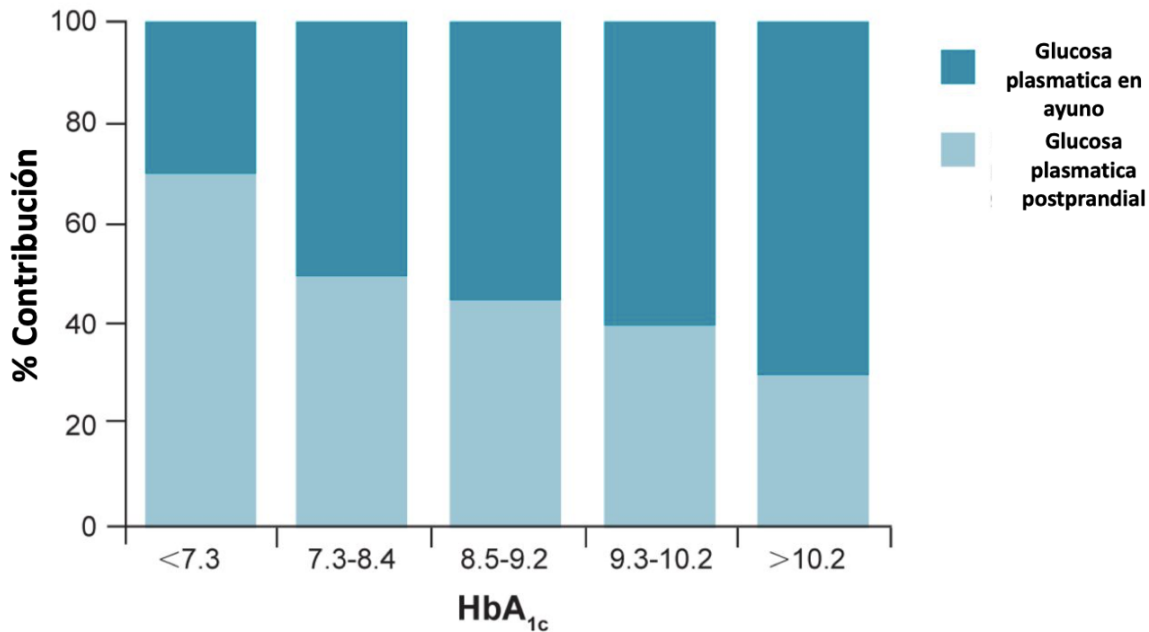


Figura 4. Representación del porcentaje de contribución de la HbA1c en relación a la glucosa en ayuno o glucosa postprandial.(14).

La hemoglobina glucosilada puede ser medida por separación o por métodos químicos, la separación de la hemoglobina glucosilada y la no glucosilada, permite la cuantificación de la HbA1c, esta medición puede ser realizada por medio de cromatografía de iones, electroforesis capilar o cromatografía por afinidad. Los métodos químicos incluyen inmunoensayos, midiendo anticuerpos de HbA1c y ensayos enzimáticos. Todos estos métodos están estandarizados y validados por la federación internacional de química clínica (IFCC), sin embargo ante la necesidad de armonizar los resultados independientemente del método utilizado se decidió utilizar el método de estandarización utilizado en el estudio DCCT, organizado por el NGSP (Programa Nacional de Estandarización de Glucohemoglobina).

La ecuación para convertir unidades IFCC a NGSP es: $NGSP\% = 0.0915 \times IFCC \text{ mmol/mol} + 2.15$ y viceversa $IFCC \text{ mmol/mol} = 10.93 \times NGSP\% - 23.5$. (15)

A diferencia de la medición de glucosa, la HbA1c puede ser fácilmente recolectada y almacenada, ya que se puede tomar en cualquier momento del día, y la sangre de manera general se mantiene estable si se almacena a $-70^{\circ}C$ por 1 año. Sin embargo, no se ha logrado disponibilidad global de los ensayos adecuados, sobre todo en países en desarrollo como el nuestro. (15)

Se han propuesto otros métodos para monitorizar a los pacientes con diabetes y uno de los más útiles actualmente es medir fructosamina, que representa un promedio de glucosa en un menor periodo de tiempo que la hemoglobina glucosilada (2-3 semanas) sin embargo no ha sido estandarizado, ni se ha estudiado la relación entre concentraciones de fructosamina y riesgo de complicaciones, además que su confiabilidad se ve afectada según el nivel de albumina. (16)

La hemoglobina glucosilada es actualmente el estándar de biomarcadores de diabetes en muchos aspectos, mundialmente es utilizada para el diagnóstico y monitoreo a largo plazo de control glucémico, respuesta a tratamiento y riesgo de complicaciones. La mayor ventaja de medir la hemoglobina glucosilada es que sin importar las fluctuaciones de la glucosa por enfermedad grave o por fluctuaciones prandiales, el resultado nos habla de el control o descontrol con el que el paciente ha cursado en tres meses aproximadamente, sin embargo existen limitaciones, la hemoglobina glucosilada depende del nivel de glucosilación de los glóbulos rojos, en condiciones en las que se aumenta la destrucción de estos puede representarse como una hemoglobina glucosilada falsamente baja como anemia hemolítica crónica, diálisis renal, malaria crónica, sangrado agudo o transfusión sanguínea reciente, otro caso en el que la hemoglobina glucosilada puede reportarse falsamente baja es cuando hay un recambio celular acelerado como en aquellos pacientes con uso de antipsicóticos, cortico-esteroides, aspirina o portadores de virus de inmunodeficiencia humana, contrariamente la esplenectomía, el consumo de alcohol, hiperbilirrubinemia, falla renal pueden elevar el valor de la hemoglobina glucosilada. (Ver tabla 4). (16,17)

Condiciones que pueden alterar la determinación de HbA1c		
HbA1c inapropiadamente baja	HbA1c inapropiadamente alta	Efectos en HbA1c
Hemolisis	Deficiencia de hierro	Hemoglobina fetal
Hemoglobinopatías	Deficiencia de vitamina B12	metahemoglobina
Transfusión sanguínea reciente	Alcoholismo	Hemoglobinopatías
Perdida sanguínea aguda	uremia	
Hipertrigliceridemia	Hiperbilirrubinemia	
Drogas	drogas	

Tabla 4. Condiciones que pueden alterar la determinación de HbA1c. (16,17).

Otros factores que las guías internacionales no toman en cuenta, tanto para el diagnóstico como el seguimiento del paciente con diabetes por medio de la hemoglobina glucosilada es la raza, en el 2011 Getaneh et al encontraron discrepancias significativas en la prevalencia de diabetes según la raza al utilizar la hemoglobina glucosilada, comparado con glucosa plasmática en ayuno como herramienta diagnóstica, ya que al utilizar este método se omitía el diagnóstico hasta en un 64.5% en pacientes de raza blanca, 46.1% en dominicanos, y 44% de afroamericanos y 41.9% de hispanos. (6)

A pesar de todas las limitaciones que la realización y utilización de la hemoglobina glucosilada pueda tener se ha probado su utilidad como herramienta diagnóstica (valores previamente mencionados), la NHANES (Encuesta Nacional y Examen de Nutrición) apoyo su implementación como herramienta diagnóstica para diabetes ya que se demostró que se lograba clasificarlos pacientes hasta en el 97.7 % de las veces. Otro estudio realizado por Eid y Pottala determino que el corte de mayor o igual a 6.3% tiene una sensibilidad del 70% y una especificidad del 85%, además se ha iniciado la implementación de cribado de diabetes en puntos de atención basados en la comunidad (POC) para población de difícil acceso, utilizando esta herramienta Menchine et al encontraron una alta prevalencia de diabetes no diagnosticada en hispanos (14%), afroamericanos (27%) y pacientes con un IMC de más de 30 kg/m²(22%), posteriormente Magee y Nassar encontraron que la hemoglobina glucosilada tomada en POC corroborada en la sala de urgencias facilito al clínico manejar apropiadamente a los pacientes, esto resulto en mejoría del control glucémico a las 2 semanas posteriores al inicio del tratamiento, sin embargo otro estudio encontró que solo el 38% de los pacientes que fueron cribado como positivos en un estudio de hemoglobina glucosilada para diabetes durante su visita al servicio de urgencias fueron positivas también durante su seguimiento a la curva de tolerancia a la glucosa, lo que confiere una oportunidad de estudio ya que los resultados aun son variables. (6,18)

Se ha demostrado que individuos con una hemoglobina glucosilada basal igual o mayor a 5.0% tiene mayor riesgo de desarrollar diabetes en un periodo de 8 años, si la hemoglobina glucosilada basal es de 6.0-6.4% el riesgo es 16 veces más con una incidencia acumulada del 80%, actualmente se considera que una hemoglobina de 5.6% tiene la mayor sensibilidad y especificidad para predecir diabetes, también es importante mencionar que se ha demostrado que una disminución de tan solo el 2% de hemoglobina glucosilada se ha relacionado con una disminución significativa de riesgo de complicaciones como

retinopatía hasta en un 76%, albuminuria en un 56%, y neuropatía en un 60% esto demostrado en el DCCT, clínicamente la hemoglobina glucosilada es utilizada no solo para control de la enfermedad sino para determinar que tan cerca está de su hemoglobina glucosilada meta, la ADA (Asociación americana de diabetes) estable que tan solo una disminución del 0.5% en hemoglobina glucosilada es clínicamente significativo. Lind et al realizaron un estudio donde se analizó la relación entre nivel de hemoglobina glucosilada y complicaciones relacionadas a la diabetes, encontrando que para lograr una reducción de hemoglobina glucosilada de 8.3% a 8.0% se necesitaban entre 9 y 12 meses de tratamiento posteriores al diagnóstico para prevenir retinopatía es por esto que las metas de hemoglobina glucosilada están bien establecidas y se deben seguir estrictamente según la edad y evolución del paciente para cumplir las expectativas diagnósticas y clínicas. (1)

Concepto de variabilidad glucémica

La variabilidad de la glucosa se refiere a las múltiples fluctuaciones de la glucemia en el mismo individuo, las mediciones pueden ser a corto tiempo, variaciones en un mismo día o entre días y variaciones a largo plazo entre semana a semana, entre meses o entre visitas al médico, medidas ya sea con glucosa en ayuno o hemoglobina glucosilada tanto en DM1 y DM2, el concepto de variabilidad fue por primera vez introducido en el DCCT y definido como la desviación estándar de glucosa plasmática diaria alrededor del promedio de cada visita, aun que esta débilmente demostrada la relación entre la variabilidad de la glucosa y las complicaciones de la diabetes. (18,19)

Es importante mencionar la relación entre la variabilidad glucémica y el riesgo de hipoglucemia, aunque la meta de reducir la hemoglobina glucosilada a valores iguales o menores a 7% resulta en la disminución del riesgo de desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares, el riesgo de hipoglucemia aumenta, deberíamos lograr reducir los niveles de glucosa promedio evitando la hiperglucemia simultáneamente, evitando la hipoglucemia por lo que una estrategia para dicha optimización es reduciendo la variabilidad glucémica ya que estas fluctuaciones desencadena un efecto deletéreo incluyendo disfunción endotelial e inflamación, así que es necesario el abordaje de ambas medidas, ya que la hemoglobina glucosilada medida aisladamente no valora la variabilidad glucémica es decir un individuo con mayor amplitud de variación en la glucosa (mayor eventos de hipoglucemia e hiperglucemia) puede tener el mismo valor de hemoglobina glucosilada que otro individuo que se mantiene en un rango de glucosas no tan amplio. (20,21)

La variabilidad de la hemoglobina glucosilada como propuesta en el manejo de la diabetes

Una de las principales interrogantes es ¿Cómo podemos valorar adecuadamente la variación glucémica?, se han identificado diferentes métodos ,aun a pesar de los estudios realizados no se ha designado a un método como el estándar de oro, entre los más destacados se encuentra el auto monitoreo continuo, u otros más complejos como la medición de albumina glucosilada o la relación albumina glucosilada y hemoglobina glucosilada así como el sistema de monitoreo continuo de glucosa, todos estos métodos son influenciados por la glucosa promedio, entre mayor sea, mayor es la variabilidad glucémica. (21)

El método más utilizado es la desviación estándar (SD), en realidad se trata de una medida de dispersión más que de un método de medición de la variabilidad glucémica, muestra una relación lineal con el promedio de glucosa y la variabilidad de la misma, cuando se corrige dividiéndola por la media se obtiene el coeficiente de variación ($CV = SD-HbA1c/[0.1 \times HbA1c \text{ promedio}]$) y la relación lineal con la glucosa promedio desaparece. (23)

Otros métodos como el valor M, la amplitud media de las excursiones de glucosa (MAGE), el índice de labilidad glucémica o el cambio medio de glucosa absoluta (MAG), numéricamente hablando representan un rango de hipoglucemia más estrecho (70 mg/ dL) que el rango de hiperglucemia (180 mg / dL), como resultado están inherentemente sesgados hacia la hiperglucemia y tienen una asociación relativamente débil con la hipoglucemia. Posteriormente se introdujo el LBGi (índice bajo de glucosa en sangre) y el HBGi (índice alto de glucosa en sangre), que fueron diseñados específicamente para ser sensibles solo al extremo superior e inferior de glucosa respectivamente, lo que explica la hipoglucemia y la hiperglucemia sin superposición, otro método es el rango promedio de riesgo diario (ADRR), una medida de VG que es igualmente sensible a las excursiones hipoglucémicas e hiperglucémicas y es predictiva de fluctuaciones de glucosa extrema.(23)

En cuanto a las diferentes métodos que nos permiten medir la variabilidad glucémica encontramos a la variabilidad de HbA1c ,el coeficiente de variación de HbA1c, y la desviación estándar de HbA1c, aun que no hay un numero de mediciones de HbA1c establecida para establecer la variabilidad, la mayoría de los estudios incluye en promedio 3-5 mediciones en 1-2 años, al igual que el resto de los métodos de medición se encuentran en estudio (25), sin embargo Orsi et al comprobaron que medir cualquiera de estas

variantes es un predictor fuerte de muerte en DM2, además demuestran que la variabilidad de HbA1C tiene más poder que la medición de HbA1c para predecir muerte por cualquier causa, también demuestran que la relación del promedio de HbA1c con la mortalidad por todas las causas se redujo considerablemente y que la relación de los cuartiles de el promedio HbA1c también desapareció después de ajustar las complicaciones (y otros factores de riesgo de ECV y cáncer), mientras que el de las medidas de variabilidad de HbA1c y los cuartiles de estas medidas no lo hicieron, otro dato importante es que la relación entre la variación de glucosa en ayuno entre visitas está asociada a mayor mortalidad, es decir el impacto de la HbA1c promedio en el riesgo de muerte por cualquier causa es menor que el de la variabilidad de la HbA1c y está mediado predominantemente por su relación con complicaciones a largo plazo. (24,26).

Orsi et al evidenciaron en su estudio que la variabilidad de la HbA1c sin importar el método de medición (SD, CV, etc.) es un predictor independiente de mortalidad, aunque existen estudio contradictorios como el estudio ADVANCE, hay otros que apoyan a Orsi et al, como el estudio DEVOTE, es necesario comentar que con los estudios que se han realizado hasta este momento es imposible establecer con seguridad un método para medir la variabilidad glucémica como método estandarizado, mucho menos estimar una medida de variabilidad de hemoglobina glucosilada estandarizada para decir que el paciente con diabetes 1 o 2 tiene más riesgo de desarrollar complicaciones crónicas relacionadas, por lo que es importante continuar investigando sobre este tópico. (24) El riesgo (HR) para DM1 y DM2 fue 1.43, con IC 95% 1.24–1.64; HR para DM1 1.70, IC 95% 1.41–2.05. La DE de la A1C se correlacionó con microalbuminuria de reciente inicio con HR para DM1 1.63, IC 95% 1.28–2.07. Los estudios utilizados en este metaanálisis para DM1 tuvieron una HbA1c desde 7.1 con DE 0.61 hasta 9,5 con DE de 0.91. En el estudio de DCCT se usaron los datos después de los primeros 6 meses del inicio del estudio, ya que en los primeros meses el grupo intensivo tuvo muchos cambios en el tratamiento y se usaron los datos de 6 meses en adelante. En un modelo se uso solo el promedio (media) desde los 6 meses hasta la última evaluación y la presencia de nefropatía. Otro modelo incluyó la variabilidad expresado como desviación estándar de la A1c entre el número total de visitas y la desviación estándar fue dividida entre $\sqrt{[n/(n - 1)]}$ para ajustar por la probabilidad del número de visitas. El tercer modelo expresó la variabilidad por tiempo. Definieron la progresión como un incremento en la tasa de excreción de albúmina por arriba de 40 mg/24 h (28 microg/min), la variabilidad de la A1c fue mayor en los pacientes con tratamiento

estándar con una DE A1C 0.86 vs. 0.59 del grupo intensivo y hubo una relación entre la media de A1c y la variabilidad ($r=0.55$). Se encontró mayor riesgo de progresión en los percentiles más altos de variabilidad. Un incremento en la A1c absoluta de un 1% resulta en un incremento del 80% del riesgo de nefropatía y un paciente con una DE de 1.87 o más (percentila 97.5%) tiene el doble de riesgo de nefropatía que un paciente en la percentila 2.5% (DE 0.25). (38)

La variabilidad glucémica ha sido recientemente relacionada con complicaciones crónicas micro y macro vasculares, las complicaciones más frecuentemente observadas en pacientes con DM2 y DM1 en los estudios más importantes relacionadas a la variabilidad de la HbA1c, valorada por los métodos previamente mencionados son la nefropatía diabética, la retinopatía diabética, y complicaciones cardiovasculares.

Nefropatía diabética

En el estudio RIACE se encontró que entre mayor fuera la variabilidad en la HbA1C en este caso medida por cuartiles, mayor reducción en la tasa de filtración, asociándose hasta en un 88% en paciente en estadio V (con microalbuminuria), y que lo pacientes sin albuminuria la variabilidad de Hba1C no se correlaciona.

Es evidente el inicio de estudios relacionados a la progresión y severidad de complicaciones microvasculares asociado a la variabilidad glucémica, de los estudios reciente más importantes realizado por Virk et al donde estudio a pacientes con DM1 entre 12 y 20 años de edad, con evolución de su enfermedad de por lo menos 5 años, con por lo menos 5 mediciones de hemoglobina glucosilada desde su diagnóstico (2.7 por individuo), se calculo el promedio (8.5%) y la desviación estándar de cada individuo (0.95%), como medida de variabilidad glucémica, además se midió el coeficiente de variación como otra medida de variación glucémica, y fueron comparadas entre sí, entre las complicaciones microvasculares que ellos evaluaron están la retinopatía diabética, la neuropatía diabética, neuropatía autonómica cardíaca y la nefropatía diabética de interés particular en nuestro estudio, Virk et al para valorar el impacto de la variabilidad glucémica en la nefropatía realizo medición de la tasa de excreción de albumina (TEA) promedio de excreción de albumina, utilizando el promedio de 3 recolecciones de orina consecutivas durante la noche, y definió albuminuria como un TEA medio mayor o igual a 20 $\mu\text{g} / \text{min}$ o un ACR medio mayor o igual a 2.8 mg / mmol (masculino) y mayor o igual a 4.1 (femenino). Virk et al demostró que la

prevalencia de retinopatía, albuminuria y neuropatía autonómica cardíaca incrementa asociada al incremento intercuartílico de la SD HbA1c, así como incremento en el 10 % de la TEA en un log10, así como incremento de la albuminuria en 128%. Además, encontró que no hay diferencia si se mide la variabilidad glucémica por desviación estándar o coeficiente de variación. (22,32).

Otro resultado concordante con lo encontrado en el estudio Finn Diane, donde demostraron que los pacientes que se encuentran por encima de la mediana de HbA1c-promedio y por debajo de la mediana de HbA1c-SD tuvieron una tasa similar de progresión renal (tal como se define como un cambio a un nivel de albuminuria más alto o enfermedad renal en etapa terminal) como pacientes por debajo de la mediana de HbA1c-promedio y por encima de la mediana de HbA1c-SD, lo que sugiere un efecto distinto pero igualmente importante para ambos.(27).

Igualmente, Dongshen et al estudio la relación entre la progresión de la enfermedad renal y la variabilidad de HbA1c, realizó un estudio observacional retrospectivo encontró 8 estudio previos con un total de 17,758 sujetos estudiados, resultando que la HbA1c SD fue significativamente asociada con la progresión del estadio renal tanto en DM1 como en DM2. (25), Yung et al igualmente encontró relación entre la variabilidad glucémica y la progresión de la enfermedad renal en DM2, ellos intentaron ver diferencias entre los diferentes métodos de medición para la variabilidad de HbA1C previamente comentados tratando de estandarizar uno de ellos, concluyendo que la mejor manera y más sencilla es el cálculo del coeficiente de variación de la HbA1C y el coeficiente de variación de glucosa en ayuno sin embargo presenta limitaciones como el periodo de tiempo de estudio y el hecho de que es un estudio observacional y no controlaron factores como el ayuno de los paciente etc. (25)

Otro factor que ha sido evaluado en los pacientes con nefropatía diabética sobre todo en paciente con DM1 es la hiperfiltración , aún que los estudios son pocos hay un metanálisis dirigido por Magee et al donde estudia a paciente con DM1, y reporta que los pacientes que presentaron hiperfiltración definida como una tasa de filtración glomerular de 160–180 ml/min, (aún que la mayoría de los estudios definí hiperfiltración como una filtracion glomerular de 90.7 and 175 ml/min) , presentaban 2.7 veces más riesgo de progresar a nefropatía que aquellos con una filtración glomerular normal. (41)

Retinopatía diabética

En cuanto a la retinopatía diabética también se han encontrado diferentes estudios que demuestran su relación con la variabilidad glucémica, como ejemplo cito a Cardoso et al, quienes, en su estudio de cohorte, prospectivo con una media de seguimiento de casi 10 años encontraron que la variabilidad de HbA1c medida por 24 meses es un factor de riesgo importante en pacientes con un mal control es decir una Hba1c promedio mayor a 7.5% en paciente con DM2. (30), Virk et al también encontró que el riesgo de retinopatía diabética aumenta en un 32% en pacientes con DM1, esto observado mediante la Hba1c promedio y la desviación estándar de HbA1c. (32 22,)es importante recordar en el DCCT encontraron que los pacientes que recibían tratamiento intensivo tenían menor progresión que los que recibían tratamiento no intensivo a pesar de que los niveles de HbA1c eran similares por lo que concluyeron que habían otros factores que predisponían a una progresión mayor entre otras cosas proponen la variabilidad glucémica. (8)

Riesgo cardiovascular

El descontrol glucémico y la relación con complicaciones cardiovasculares ha sido ampliamente estudiado, en los estudios ACCORD y ADVANCED se concluyo que el tratamiento intensivo no disminuía mortalidad (33) recientemente Risso et al reportaron que la células endoteliales in vitro presentan mayor daño con fluctuaciones de la glucosa que cuando son sometidas a niveles altos de glucosa constante, encontraron que el estrés oxidativo es mayor así como la evidencia de mayor apoptosis (28)

Yueh Lee investigó la asociación entre la variabilidad de la HbA1c y los eventos cardiovasculares en pacientes con DM2 por un periodo de 6.3 años encontrando que los pacientes con mayor variabilidad de HbA1c aumenta el riesgo cardiovascular en particular los pacientes con tasa de filtración glomerular de más de 60ml/min y no en aquellos con una tasa de filtración menor de 60 ml/min. (29). Este resultado hasta cierto punto es esperado ya que la ERC es un factor que altera la medición de la HbA1c.

Waden et al encontró también que la variabilidad de HbA1c se asocia a eventos cardiovasculares adversos(eventos coronarios, EVC, eventos vasculares periféricos) aun que la HbA1c promedio fue similar en los paciente con y sin eventos cardiovasculares, esta asociación fue independiente del estatus renal , a diferencia del estudio de Yueh Lee, resultado concordante en el estudio de Takao et al quienes reportaron que a mayor

variabilidad de la HbA1c mayor riesgo de incidencia de eventos cardiovasculares , por cada 1% de aumento en HbA1c el riesgo incrementa 2.45 veces en pacientes con DM2.(31)

Otros factores que influyen en la progresión de la nefropatía diabética en pacientes con DM.

Varios de los estudios de cohorte que examinan el riesgo de progresión de enfermedad renal con resultados “duros” incluyen pacientes que tenían una tasa de depuración renal inicial de 75 mL/min/1.73 m². Los factores que se presentan como predictores de manera consistente en modelos estadísticos incluyen la albuminuria, creatinina sérica, etnia, enfermedad cardiovascular previa, control de glucosa y presión arterial sistólica, otros estudios muestran la tasa albúmina urinaria : creatinina, HbA1c, retinopatía, género masculino y escolaridad. En pacientes con DM1 hay pocos estudios y con pocos pacientes, se comparan pacientes con tasa de filtrado glomerular renal mayor o menor a 60 mL/min y microalbuminuria al inicio. Entre más rápida es la pendiente de reducción de la tasa de filtrado glomerular mayor es el riesgo de llegar a una enfermedad renal terminal, sin encontrar relación por TA sistólica, IMC o tabaquismo. Un estudio prospectivo de 72 pacientes durante 5 años mostró que en los pacientes con nivel socioeconómico bajo en Arabia Saudita, la TA diastólica elevada y la anemia fueron los predictores más importantes en esa población de DM1. El estudio de DCCT consideró que la macroalbuminuria es un gran predictor de enfermedad renal, pero que este estudio por sí mismo no es suficiente para determinar quienes progresarán. A partir de este estudio se consideró que muchas de las complicaciones en DM1 suceden después de los 10 años de evolución de la enfermedad. (39)

No hay estudios aleatorizados y controlados para guiar el escrutinio y monitoreo de la nefropatía diabética. Las guías publicadas por el Merican College of Physicians en 2013 fueron revisadas en extenso (40). Consideraron estas fallas y además reconocen que no hay estudios de sensibilidad y especificidad para los estimados de tasas de filtrado glomerular y/o albuminuria para detectar enfermedad renal crónica (> 3 meses), no hay método estandarizado para la recolección y medición de albúmina y creatinina y que hay mucha variabilidad intra individual por la posición del paciente, actividad y temperatura. A pesar de que existe evidencia de que el control de glucosa y presión arterial retrasan la progresión de la enfermedad, pero parece ser que solo en estadios 1 a 3 (de 5) de la enfermedad crónica usando inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) al compararla con placebo, no hay mucha evidencia en la combinación de IECA con

bloqueadores del receptor de angiotensina. No hay beneficios demostrados en cuanto al control estricto de la presión, dieta baja en proteínas o metas muy estrictas de control de glucosa. El estadio 3 en adelante son los que más riesgo dan. Los factores de riesgo reconocidos por la guía fueron hipertensión, enfermedad cardiovascular, mayor edad, obesidad, historia familiar, etnias afroamericanas, nativas americanas e hispanas, sin embargo no se especifican claramente los factores más pesados, a partir de cuanto se deben considerar de alto riesgo ni cuál es el estándar de oro para medir o calcular la tasa de filtrado glomerular. Se reconoce como estadio 1 el daño renal con tasa de filtrado glomerular (GFR) > 90 ml/min/1.73 m². Estadio dos con daño renal y GFR 60-89, estadio 3 GFR 30-59, estadio 4 15- 29 y estadio 5 si GFR es menor a 15 mL/min/1.73 m² o tratamiento con diálisis o trasplante. La nefropatía diabética es multifactorial, incluye causas genéticas, ambientales e individuales, por lo que no existe una sola manera de medir la progresión ni se ha determinado el estudio que reúne todas las características para hacer el escrutinio con seguridad y bajo costo, considerando los resultados de los estudios anteriores es posible que se requieran evaluar los estudios disponibles en cada población para usar el más útil y accesible.

V. Planteamiento del problema

La diabetes tipo 1 es una enfermedad que puede asociarse a grandes costos, especialmente los derivados de la nefropatía diabética, ya que en estados unidos se han reportado incrementos en el costo de atención hasta de 41% al progresar la nefropatía, lo cual puede ser catastrófico para las familias y las instituciones. En nuestro país se reportan altos índices de complicaciones crónicas asociadas a diabetes, ausentismo laboral y mortalidad prematura, ya que pocos cumplen metas de control. La variabilidad glucémica puede afectar la progresión de las enfermedades crónicas metabólicas pero la variabilidad glucémica a largo plazo medida por la hemoglobina glucosilada pudiera tener un valor predictivo mayor considerando que abarca un lapso mayor en cada determinación. Su utilidad en pacientes con DM1 aun no se ha evaluado.

VI. Justificación

La Clínica de Diabetes del Centro Médico Nacional Siglo XXI lleva el seguimiento de 250 pacientes, con una hemoglobina glucosilada promedio de 8.9%, mientras solo el 25% de pacientes logran la meta de HbA1c menor a 7% en investigaciones reportadas transversales por los médicos tratantes. El 40% tiene retinopatía, el 33% tiene algún grado

de insuficiencia renal, el 30.4% neuropatía, 26.3% tiene hipertensión arterial, el 5.3% había tenido algún evento cardiovascular previo y el 5.2% había sufrido alguna amputación (29). Determinar la variabilidad de la hemoglobina glucosilada en estos pacientes en el último año y relacionarlos con la tasa de filtrado glomerular medida en la última visita y el año previo pudiera ayudar a determinar si hay una relación entre este estudio y la progresión de la nefropatía.

VII. Objetivos

Determinar si la desviación estándar de la hemoglobina glucosilada en el último año se relaciona con una disminución en la tasa de filtrado glomerular en pacientes con DM1 de la clínica de diabetes del Hospital de Especialidades UMAE Siglo XXI IMSS con función renal estadio 1 a 3 que hayan tenido seguimiento con ajuste de dosis menor al 10% de la dosis de insulina en el último año.

VIII. Hipótesis

Los pacientes con DM1 de la clínica de diabetes del Hospital de Especialidades UMAE Siglo XXI IMSS con función renal estadio 1 a 3 que hayan tenido seguimiento con ajuste de dosis menor al 10% de la dosis de insulina en el último año con una desviación estándar mayor a 1.87 en el promedio de la media de la hemoglobina glucosilada en el último año tendrán una menor tasa de filtrado glomerular.

IX. Material y métodos

Tipo de estudio: retrospectivo, transversal, observacional, comparativo

Población de estudio:

- **Universo de estudio:** Pacientes con DM1 pertenecientes a la Clínica de Diabetes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.
- **Periodo de estudio:** De enero 2019 a diciembre 2019
- **Lugar de estudio:** Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Procedimientos

- 1) Se identificará a los pacientes con DM1 que cumplieran los criterios de inclusión, sin tener ningún criterio de no-inclusión.

- 2) Los pacientes seleccionados que se invitaran a participar recibirán la carta de consentimiento informado, otorgando tiempo suficiente para su lectura, comprensión y aclaración de dudas con el personal médico. Una vez que se acepta participar de forma voluntaria, la carta es firmada y resguardada de forma confidencial (*Anexo 1*).
- 3) Se consignarán los datos clínicos y bioquímicos de los participantes en la hoja de captura de datos (*Anexo 2*), la cual se actualizará en las consultas subsecuentes en la Clínica de Diabetes del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- 4) Los laboratorios son procesados de manera rutinaria en el Laboratorio Clínico del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se analizarán los resultados de los estudios solicitados de manera normal durante la atención habitual de estos pacientes a requerimiento de los médicos tratantes. No se solicitarán estudios adicionales
- 5) Los datos se analizarán con el programa estadístico SPSS, los resultados que resultarán limítrofes para la significancia estadística, se revisarán con el programa STATA, antes de referirlos como verídicos.

Criterios de inclusión

1. Edad de 18 años o más.
2. Con capacidad para otorgar consentimiento informado y detección de eventuales efectos adversos de tratamiento.
3. Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 con base en los criterios actuales de la ADA.
4. Sin eventos de descontrol glucémico que requirieran internamiento en el último año.
5. Sin embarazo en el último año
6. Presión arterial sistólica promedio menor a 150 mmHg y presión arterial diastólica menor a 90 mmHg en las consultas del último año
7. Pacientes que ya realicen monitoreo ambulatorio de glucosa y de presión arterial en su domicilio.
8. Que cuenten con estudio de filtrado glomerular en estudio de orina de 24 horas en el 2019 y un año previo.
9. Estadio de función renal por filtrado glomerular 1 a 3 por filtrado glomerular en la evaluación del 2018.
10. Que no hayan cambiado de tratamientos nefroprotectores durante ese año como IECA, alfa cetoanálogos

11. Que cuenten con por lo menos tres visitas a la clínica en el último año en donde se determine HbA1c

Criterios de no inclusión

1. Pacientes con diagnóstico de DM2, diabetes gestacional, diabetes inducida por medicamentos o por enfermedad/cirugía pancreática y otros tipos de diabetes mellitus.
2. Pacientes que no firmaron consentimiento informado o que no tengan la autonomía para hacerlo.
3. Uso de medicamentos que modifiquen la glucemia (como esteroides, inmunosupresores, etc.).
4. Mujeres que hayan estado embarazadas o lactando en el año previo a la evaluación.
5. Pacientes hospitalizados o con infecciones o procesos inflamatorios sistémicos activos en el año previo a la evaluación.
6. Pacientes con enfermedades concomitantes no controladas que puedan modificar la sensibilidad a la insulina o la concentración de hemoglobina en los últimos 3 meses previos, como hipotiroidismo sin tratamiento, triglicéridos >500, colesterol >300, sangrado que requiera transfusiones o internamientos, inicio de eritropoyetina, uso de medicamentos mielotóxicos, limitación para la ingesta de alimentos de manera habitual o adecuada, cáncer, quimio o radioterapia, uso de yodo radioactivo a una dosis mayor de 50 mCi, cirugía reciente no ambulatoria, historia de evento cardiovascular mayor en el último año.

Criterios de eliminación

1. Pacientes que perdieron el seguimiento en la clínica de diabetes durante el periodo de recolección de datos y no tuvieron por lo menos estas tres visitas.
2. Pacientes que retiraron consentimiento informado.
3. Pacientes a quienes durante el periodo de evaluación tuvieron enfermedades que modifiquen la sensibilidad a la insulina o la concentración de hemoglobina, como hipotiroidismo sin tratamiento, triglicéridos >500, colesterol >300, sangrado que requiera transfusiones o internamientos, inicio de eritropoyetina, uso de medicamentos mielotóxicos, limitación para la ingesta de alimentos de manera habitual o adecuada, cáncer, quimio o radioterapia, uso de yodo radioactivo a una dosis mayor de 50 mCi, cirugía reciente no ambulatoria o evento cardiovascular mayor.

Tamaño de la muestra

Usando los datos de Kilpatrick y colaboradores con una DE 1.89 vs 0.25 de las percentilas mayor y menor y considerando que en la clínica hay aproximadamente 250 pacientes con

DM1 pero que solamente un 30% cumplirán los criterios de inclusión de acuerdo con las evaluaciones publicadas por los especialistas de la clínica se espera contar con datos completos en 80 pacientes.

X. Variables

Variable dependiente

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición	Fuente de información
Cambio en la Tasa de filtrado glomerular	Continua Cuantitativa	Mililitros por minuto de filtrado glomerular en 24 horas	Delta de cambio en Mililitros por minuto de filtrado glomerular de creatinina en orina de 24 horas	mL/día/1.73 m ²	Reportada en el expediente o identificación oficial

Variables independientes

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición	Fuente de información
Variabilidad de HbA1c	Continua Cuantitativa	Variación en las determinaciones de Hba1c en un tiempo determinado	Desviación estándar de la media de HbA1c en el último año basada en por lo menos 3 determinaciones	Desviación estándar sin unidades	Reportada en el expediente o identificación oficial

Otras variables de interés.

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición	Fuente de información
Enfermedades concomitantes	Cualitativa. Nominal.	Presencia de alguna otra enfermedad diferente a la enfermedad de estudio.	Presencia de alguna otra enfermedad diferente a la enfermedad de estudio, en este caso Diabetes Mellitus tipo1.	Nombre de la enfermedad presente	Expediente clínico
Complicaciones por diabetes	Cualitativa. Nominal.	Presencia de alguna complicación originada por diabetes mellitus.	Presencia de alguna complicación originada por diabetes mellitus.	Retinopatía, nefropatía, neuropatía, enfermedad cardiovascular, oftálmica.	Expediente clínico.

Edad	Continua Categorica Independiente e Cuantitativa	Tiempo que ha vivido una persona desde su fecha de nacimiento.	Edad consignada en el expediente u hoja de datos al momento del diagnostico	Años	Reportada en el expediente o identificación oficial
Género	Categorica Independiente e Cualitativa Dicotómica	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Género consignado en hoja de datos o expediente clínico.	M o F	Reportada en el expediente o identificación oficial
Peso	Cuantitativa. continua.	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo, por acción de la gravedad.	Cantidad de materia que contiene el cuerpo de los pacientes con DM1	Kg	Reportada en el expediente
Estatura	Cuantitativa. Continua	Altura de una persona desde los pies a la cabeza.	Altura de una persona desde los pies de los pacientes con DM1	m	Reportada en el expediente
M2 superficie corporal	Cuantitativa. continua	Es la medida o cálculo de la superficie del cuerpo humano	Es la medida o cálculo de la superficie de cuerpo de los pacientes con DM1	m ²	Calculada por el investigador
Tiempo de diagnóstico de diabetes	Cuantitativa. Discreto. Independiente e	Es el tiempo de conocerse con dicha patología	Número de años referido por el paciente	Aos	Hoja de recolección de datos.
IMC 2018	Cuantitativa discontinua	Peso para la talla reportada para el paciente	Peso para la talla en kg/m ² en el momento previo al tratamiento	kg/m ²	Expediente clínico
IMC 2019	Cuantitativa Discontinua	Peso para la talla reportada para el paciente	Peso para la talla en kg/m ² a los 3 meses de seguimiento	kg/m ²	Expediente clínico
Hipertensión	Cualitativa. Categorica. Dicotómica.	Diagnóstico previo de hipertensión	Diagnóstico de hipertensión por los criterios	Si/No.	Expediente clínico

			descritos en la JNC		
Descontrol hipertensivo	Cualitativa. Categórica. Dicotómica.	>140/90	>140/90 en alguna de las visitas registradas en el último año	Si/no	Expediente clínico
Mediana de Glucosa en ayuno basal	Cuantitativa Continua	Determinación de glucosa en ayuno por punción venosa	Determinación de glucosa en ayuno por punción venosa	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico
Mediana de Glucosa en ayuno seguimiento	Cuantitativa Continua	Determinación de glucosa en ayuno por punción venosa	Determinación de glucosa en ayuno por punción venosa a los 3 meses de tratamiento	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico
Mediana de glucosas postprandiales en 2018	Cuantitativa Continua	Determinación de glucosas por punción venosa posterior a las comidas principales	Determinación de glucosas por glucometría posterior a 2 hrs del inicio de las comidas principales. Se realiza al inicio del estudio	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico
Mediana de glucosas postprandiales en 2019	Cuantitativa Continua	Determinación de glucosa en ayuno por punción venosa	Determinación de glucosas por glucometría posterior a 2 hrs del inicio de las comidas principales. Se realiza en la última visita del 2019	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico
Requerimientos de Insulina / kg de peso 2018	Cuantitativa Continua	Cantidad de insulina requerida por Kg de peso del paciente para mantener determinadas concentraciones de glucemia.	Número de Unidades de insulina requeridas en relación al peso del paciente en la visita de un año previo.	U/kg	Expediente clínico

Requerimientos de insulina/kg en 2019	Cuantitativa Continua	Cantidad de insulina requerida por Kg de peso del paciente para mantener determinadas concentraciones de glucemia a los 3 meses del seguimiento.	Número de Unidades de insulina requeridas en relación al peso del paciente en la última visita del 2019	U/kg	Expediente clínico
HbA1c 1	Continua Cuantitativa	Concentración de HbA1c	Primera Concentración de HbA1c medida en la primera evaluación un año previo	%	Reportada en el expediente o identificación oficial
HbA1c 2	Continua Cuantitativa	Concentración de HbA1c	Segunda Concentración de HbA1c medida en la primera evaluación un año previo	%	Reportada en el expediente o identificación oficial
HbA1c 3	Continua Cuantitativa	Concentración de HbA1c medida	Tercera Concentración de HbA1c medida en la primera evaluación un año previo	%	Reportada en el expediente o identificación oficial
Tipo de insulina basal	Cualitativa Nominal	Nombre del tipo de insulina utilizada.	Nombre del tipo de insulina basal .	Nombre de la insulina	Expediente clínico
Tipo de insulina rápida	Cualitativa Nominal	Nombre del tipo de insulina utilizada.	Nombre del tipo de insulina rápida utilizada	Nombre de la insulina	Expediente Clínico
Depuración de creatinina en 2018	Cuantitativa Continua	Determinación de Depuración de creatinina, mediante recolección de orina de 24 hrs.	Determinación de Depuración de creatinina, mediante recolección de orina de 24 hrs en la última visita registrada 2018	MI/min/1.73m ²	Reporte de laboratorio en expediente clínico.
Depuración de creatinina en 2019	Cuantitativa Continua	Determinación de Depuración de creatinina,	Determinación de Depuración de creatinina,	MI/min/1.73m ²	Reporte de laboratorio en

		mediante recolección de orina de 24 hrs.	mediante recolección de orina de 24 hrs en la última visita registrada 2019		expediente clínico.
Medicamentos concomitantes	Cualitativa. Nominal.	Medicamentos asociados al tratamiento de la diabetes, los cuales son para patologías diferentes a la misma.	Presencia de medicamento para las comorbilidades que presenta el paciente.	Nombre y dosis del medicamento utilizado.	Expediente clínico.
Presencia de infecciones o procesos inflamatorios importantes	Cualitativa. Nominal	Antecedente de infección o proceso inflamatorio,	Antecedente de infección o proceso inflamatorio a momento de evaluación.	Nombre de la infección o proceso inflamatorio	Expediente Clínico

Aspectos Éticos

- Riesgo de la investigación: Según la Ley general de Salud en materia de la investigación para la salud, el presente estudio no confiere ningún tipo de riesgo a los participantes.
- Contribuciones y beneficios el estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto: los pacientes no se beneficiaron de forma directa del estudio. Su utilidad radicó en demostrar que los pacientes que fueron seleccionados con los criterios anteriores puede ayudar a predecir el comportamiento de las enfermedades crónicas asociadas a diabetes.
- Confidencialidad: los pacientes tienen asegurada la confidencialidad de los datos ya que la hoja de datos se mantendrá de manera segura por los investigadores sin acceso a personas ajenas a la investigación. Los registros y bases de datos se realizaron solo con un número identificador.
- Condiciones en las que se solicitará el consentimiento informado: los pacientes recibieron el consentimiento en la sala de espera de la consulta habitual de la clínica de endocrinología. Se les dará tiempo para lectura y preguntas antes de firmarlo y se solicitó a testigos firmar el consentimiento.
- Financiamiento: no se solicitará financiamiento para este estudio.

- Ya que los investigadores no movilizaran tejidos ni muestras biológicas no se requirió un procedimiento de bioseguridad.

XII. Análisis estadístico

Se describirán resultados con mediana y rangos intercuartílicos. Las asociaciones se harán con chi cuadrada, U de Mann Whitney y correlación de Spearman según el tipo de variables. Los cálculos de medidas antes y después se analizaron como muestras pareadas. Se considerará significativa una $p < 0.05$.

XIII. Recursos financieros y factibilidad

- Financiamiento: se cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para el protocolo, por ende, no se solicitará financiamiento para este estudio. Los estudios analizados se realizan como parte del manejo habitual de la Clínica de Diabetes.
- Experiencia del grupo: los doctores Ferreira y Ramírez son endocrinólogos y maestros en ciencias con experiencia en el manejo de pacientes con DM1, el diseño de protocolos, así como el análisis de datos. La Dra Uresti es médico residente de medicina interna quien cuenta también con la capacidad para evaluar a estos pacientes y ha sido entrenado en el manejo de datos y captura de información. La Dra Noyola es internista y maestra en ciencias y cuenta con la capacidad para la revisión de pacientes, diseño y análisis de datos del protocolo, así como redacción del escrito final.

XIV. Aspectos de bioseguridad

- _Ya que los investigadores no movilizaran tejidos ni muestras biológicas no se requiere un procedimiento de bioseguridad.

XV. Cronograma

Cronograma de actividades

Período	ene-mar 2019	Abr may 2019	jun 2019	Jul-ago 2019	Sep oct 2019	Nov-dic 2019
Redacción del texto y sometimiento al comité						
Captura de pacientes y estudios.						
Captura de resultados en base de datos						
Análisis estadístico						
Conclusiones y redacción de trabajo final						
Presentación de resultados y publicación						

XVI. Resultados

Entre el año 2018 y 2019 se eligieron a 103 pacientes con DM tipo 1, se excluyeron a 27 pacientes por falta de estudios de laboratorios (19) o por cumplir con algún criterio de exclusión (12). En total se incluyeron a 72 pacientes. Los que acudieron por lo menos una vez en 2018 fueron 43 pacientes. La edad fue de 36 años (27-43) y el 65.1% fueron mujeres. El 61.5% tenían historia familiar de diabetes. La mediana desde el diagnóstico fueron 24 años (16-30.5) y el 82.9% tenían más de 10 años con la enfermedad, la edad al diagnóstico fue de 11 años (8-18.5) y el 36.6% fueron diagnosticados después de los 16 años de edad (ya no en etapa pediátrica) y para los 30 años de edad ya estaban diagnosticados el 95.1%, sin embargo 2 pacientes (4.7%) se diagnosticaron ya como LADA después de esa edad. El tratamiento era convencional en 18.6% e intensivo en 76.7%, 4.7% tenían bomba de infusión de insulina. La dosis de insulina/kg de peso fue 0.72 (0.57-0.9) y la glargina fue la

insulina basal mas común con 58.1% seguida por NPH con 34.9% y lispro protamina 2.3%. Los pacientes con bomba usaron lispro simple tanto para basal como bolos. El 90.7% tenía una insulina de acción corta en bolos, siendo la lispro la más común en el 72.1%, rápida en 11.6%, aspart 2.3% y combinaciones de ambas en 4.7%. El 25.6% tenía algún antidiabético oral, principalmente metformina.

Solamente el 27.9% de los pacientes habían llegado a metas de glucosa en los primeros 5 años de la enfermedad., el 14.9% tenían hipertensión, el 44.2% tenían dislipidemia, siendo la mas común hipertrigliceridemia, 51.2% tenían diagnóstico de diabetes.

La hemoglobina glucosilada en 2016 fue de 8.3% (7.6-9.6), solamente el 5% de los pacientes tenían 7% o menos y 20% tenían 7.5% o menos, en 2017 fue de 8.2% (7.6-9) con 15% llegando a 7% o menos y el 27.5% estaban debajo de 7.5%, en los cuatrimestres evaluados del 2018 fue : 2º cuatrimestre 8.2 (7.4-9.3), 3er cuatrimestre 8.3 (7.4-9.3), 4º cuatrimestre 8.3% (7-9), en el 2019 1er cuatrimestre 8.5% (7.7-9.2) 2º cuatrimestre 7.9% (7.4-8.7)

En el grupo completo se aprecia una reducción de la HbA1c a partir del 2017, sin embargo se mantienen estables en rangos cercanos al 8.2% como se reporta en la mayoría de las series. Ver figura 5.

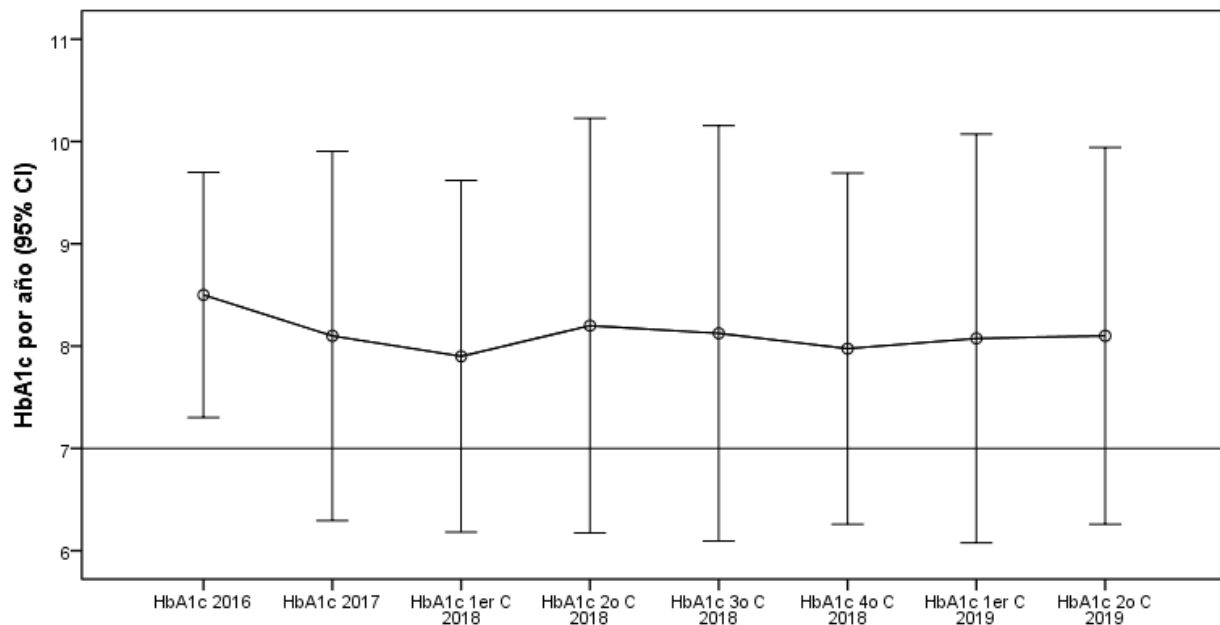


Figura 5. Gráfica de Barras de error que muestra la HbA1c del grupo completo con IC 95%. La línea horizontal en el 7% muestra los valores meta de HbA1c en personas jóvenes.

En el grupo completo se aprecia también que la función renal está conservada en su mayoría con cifras de depuración de creatinina en orina de 24 horas mayores a 80 ml/min. (Ver tabla 5).

Depuración creatinina medida mg/dL	2016	2017	2018	2019
Número de pacientes con datos	31	20	34	26
Mayor a 90	48.4%	40%	44.1%	69.2%
60 a 89	35.5%	40%	44.1%	23.1%
30 a 59	16.1%	15%	8.8%	7.7%
15 a 29	0%	5%	2.9%	0%
Menor a 15	0%	0%	0%	0%

Tabla 5: Distribución de los pacientes por función renal .

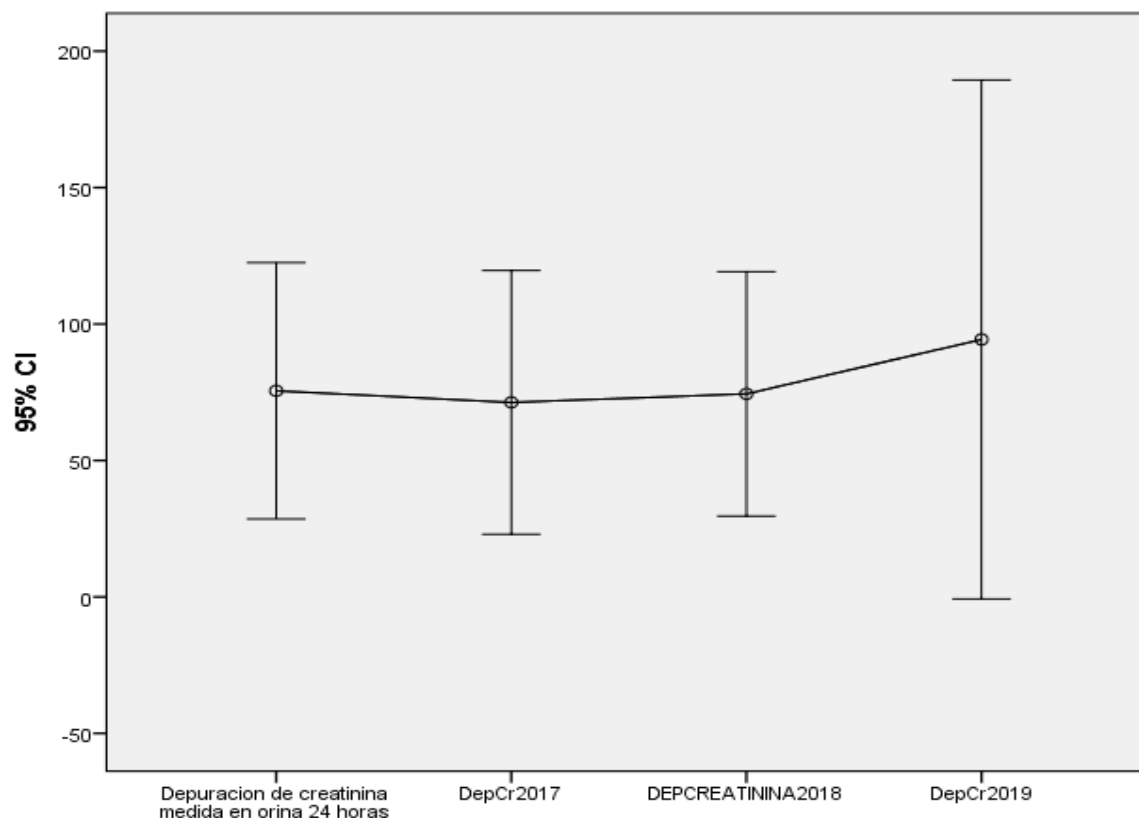


Figura 6: 26 pacientes tuvieron datos del 2018 y 2019 completos , se observa que a travez del tiempo mantuvieron cifras estables de depuración de cratinina (arriba de 80 ml/min).

El total del grupo tuvo en la primera valoración una mediana de depuración de creatinina de 104 ml/min (87-135) y al final del estudio 97.7ml/min (68-122), solo el 1.4% de los pacientes estaban reportados con enfermedad renal crónica en estadio V, 1.4% en estadio IV, 2.9% en estadio III, 24.3% en el II y el 70% estaban en estadio I.

Los pacientes fueron seguidos por 2 años en promedio (0.5 a 4 años). Ver tabla 6.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	menor a 1 año	22	31.0	31.4
	1 a 2 años	5	7.0	7.1
	2 a 3 años	16	22.5	22.9
	3 a 4 años	27	38.0	38.6
	Total	70	98.6	100.0
Perdidos	Sistema	1	1.4	
Total		71	100.0	

Tabla 6: muestra el tiempo de seguimiento de los pacientes incluidos.

El 50% tuvieron una reducción de la depuración de creatinina entre 3 y 145 ml/min. El 18.6% incrementaron entre 2 y 54.9 ml/min. En el 31.4% restante no hubo datos para comparar a largo plazo por tener menos de 1 año de seguimiento. (Ver figura 7).

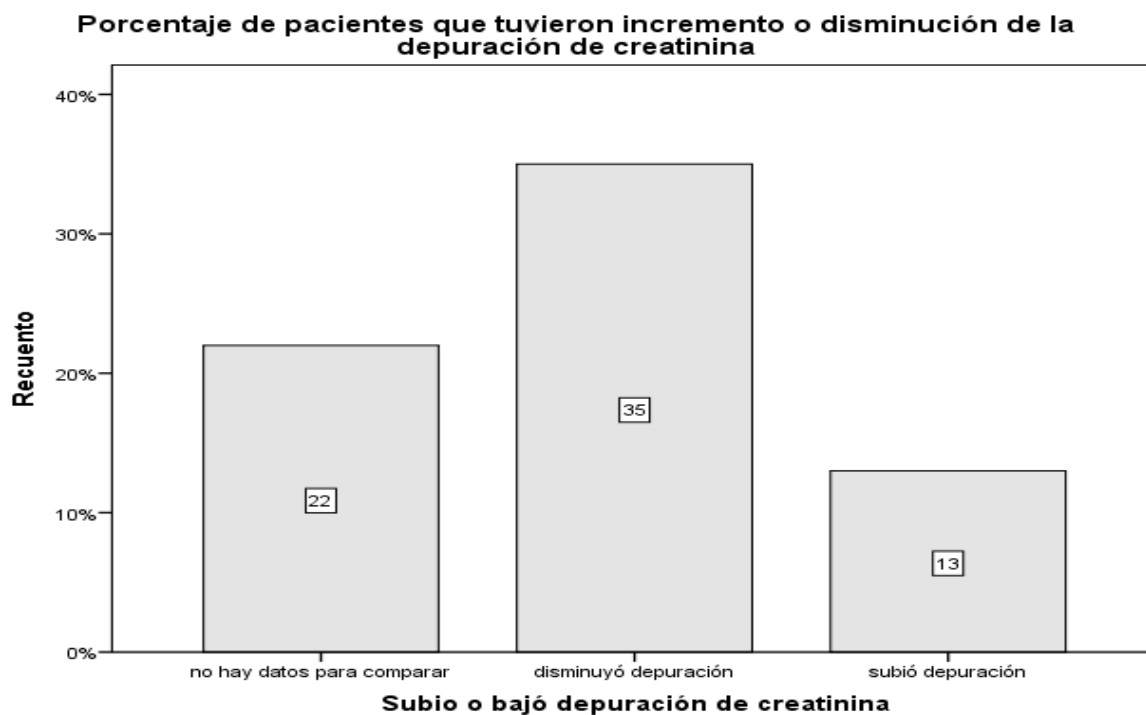


Figura 7. Porcentaje de variación en la depuración de creatinina.

No hubo una diferencia entre el grupo de paciente que incrementaron vs los que disminuyeron depuración de creatinina en cuanto a edad, años de diagnóstico, edad al diagnóstico o las medianas de hemoglobina glucosilada en ningún momento del estudio. Tampoco hubo diferencia en cuanto a los IMC o las cifras de tensión arterial. La depuración de creatinina basal tuvo una tendencia a ser mayor en el grupo de los que disminuyeron finalmente la depuración, pero no alcanzó significancia estadística, 109 ml/min [89-145] en los que disminuyó vs 91 ml/min [81-120] en el grupo que subió depuración de creatinina en el tiempo ($p=0.072$), probablemente representando al grupo que estaba hiperfiltrando.

En la figura 7 se puede observar la mediana de HbA1c y sus desviaciones estándar comparadas a la función renal de los pacientes entre el 2018 y 2019 y se puede observar que los pacientes con función renal normal tienen mayor variación que los que tienen una función renal menor, mientras que los deltas de HbA1c son mayores en los pacientes con función renal mayor. Es decir, que los pacientes con función renal normal cubren todo el

espectro de control, desde un adecuado control hasta un control inadecuado, sin embargo también podemos observar que los pacientes con una depuración de creatinina menor, de entre 15-59 ml/min, presentan un nivel estable de HbA1c sin embargo con una variabilidad mayor.

Al igual que en la figura 8 pero en esta se representa la media y sus desviaciones estándar comparadas con la función renal, donde podemos observar el mismo fenómeno.

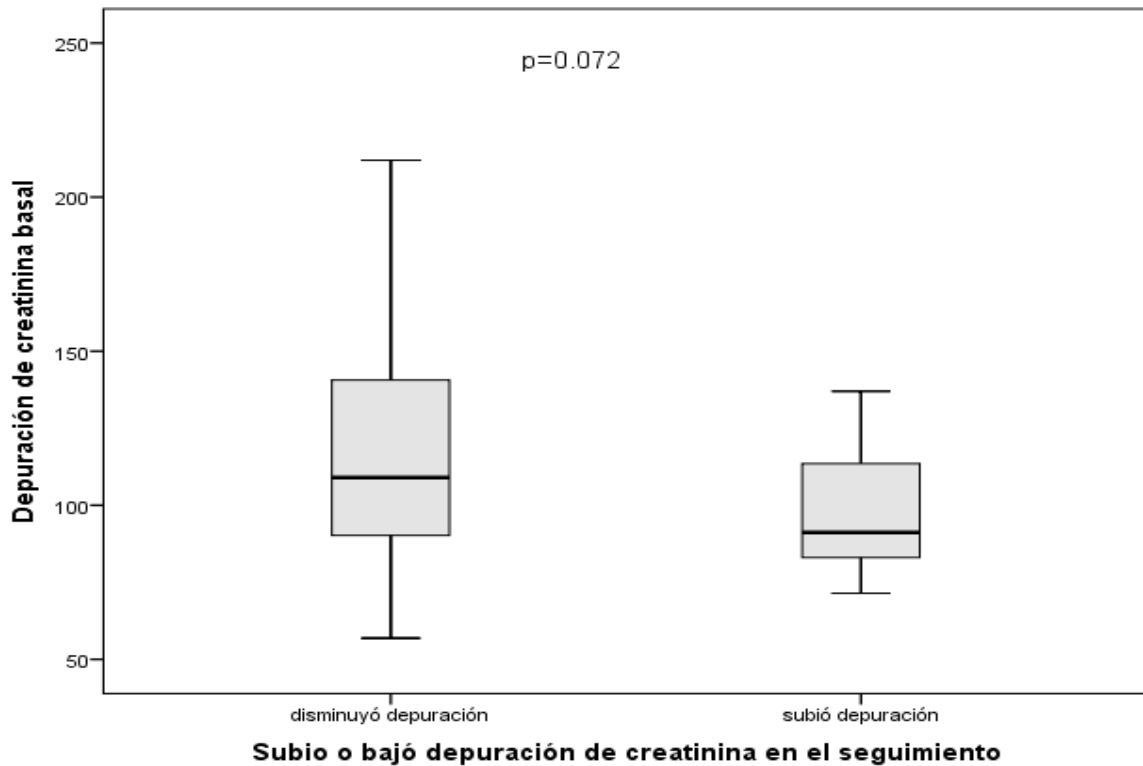


Figura 8. Cambios en la depuración de creatinina.

El incremento o disminución de la creatinina no se asoció con el género, la presencia de hipotiroidismo, hipertensión, dislipidemia, enfermedad vascular periférica o cardiovascular, retinopatía o neuropatía, tampoco con el historial de tabaquismo ni con haber sido evaluados o no por un nefrólogo.

Los pacientes que no tuvieron seguimientos a largo plazo tuvieron características similares a los otros dos grupos en los datos basales. Hubo una diferencia limítrofe en cuanto a que el grupo que tuvo menor seguimiento tenía mayor probabilidad de tener síndrome metabólico (45% de los pacientes con seguimientos cortos tenían síndrome metabólico vs

29% de los que si tuvieron seguimiento de mas de 1 año, OR 3.86, p=0.050). Es decir, los que tienen síndrome metabólico tienen menor probabilidad de regresar a consulta.

De manera significativa, los pacientes con seguimientos cortos tuvieron mayor probabilidad de ser evaluados por un nefrólogo que los que tuvieron seguimientos mas largos (23 vs 6%, OR 4.4, p=0.36).

Cambios en las deltas de HbA1c de un momento a otro del estudio del grupo completo

		DeltaA1c16_17	DeltaA1c18_1	DeltaA1c18_2	DeltaA1c18_3	DeltaA1c18_4	DeltaA1c19_1	Media na HbA1c 18y19	Media na Deltas HbA1c 18y19
N	Válido	47	33	34	14	15	26	53	50
Media		.07	.10	-.11	-.20	.21	-.28	8.55	-.05
Mediana		-.10	.10	.05	-.30	.00	-.15	8.40	.00
Desviación estándar		1.59	.84	1.01	.71	1.02	.80	1.40	.51
Percentiles	25	-.70	-.35	-.60	-.82	-.10	-.63	7.58	-.31
	50	-.10	.10	.05	-.30	.00	-.15	8.40	.00
	75	.60	.60	.60	.30	.50	.30	9.23	.20

Tabla 7: cambios en deltas deHbA1c del grupo completo.

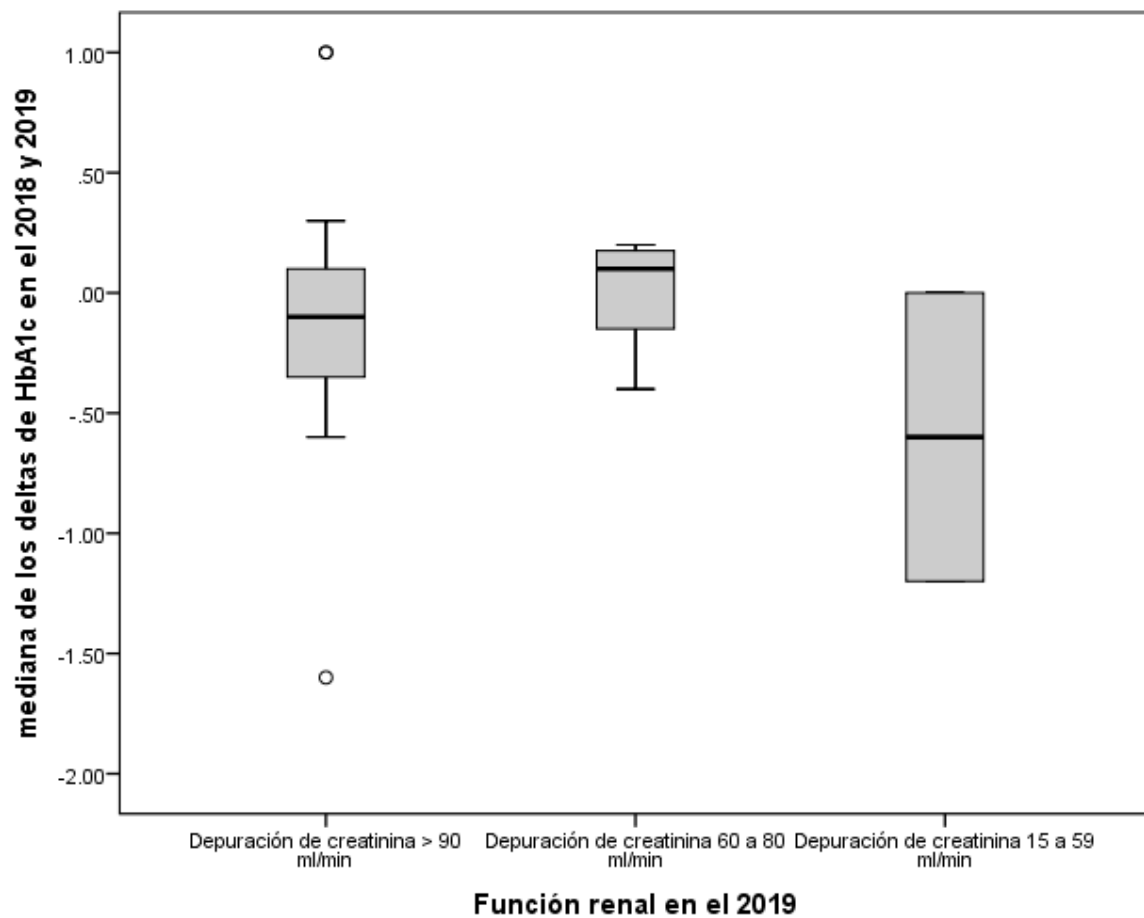


Figura 9: Variabilidad de las hemoglobinas glucosiladas (deltas) entre el 2018 y 2019 del grupo completo según la función renal medida.

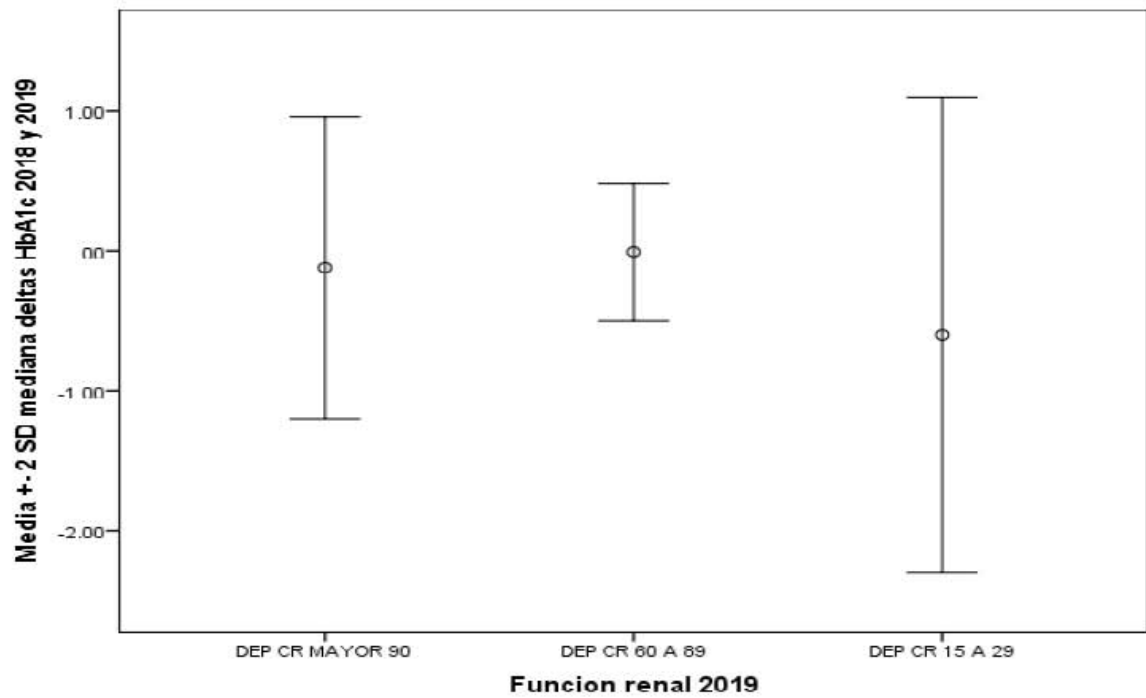
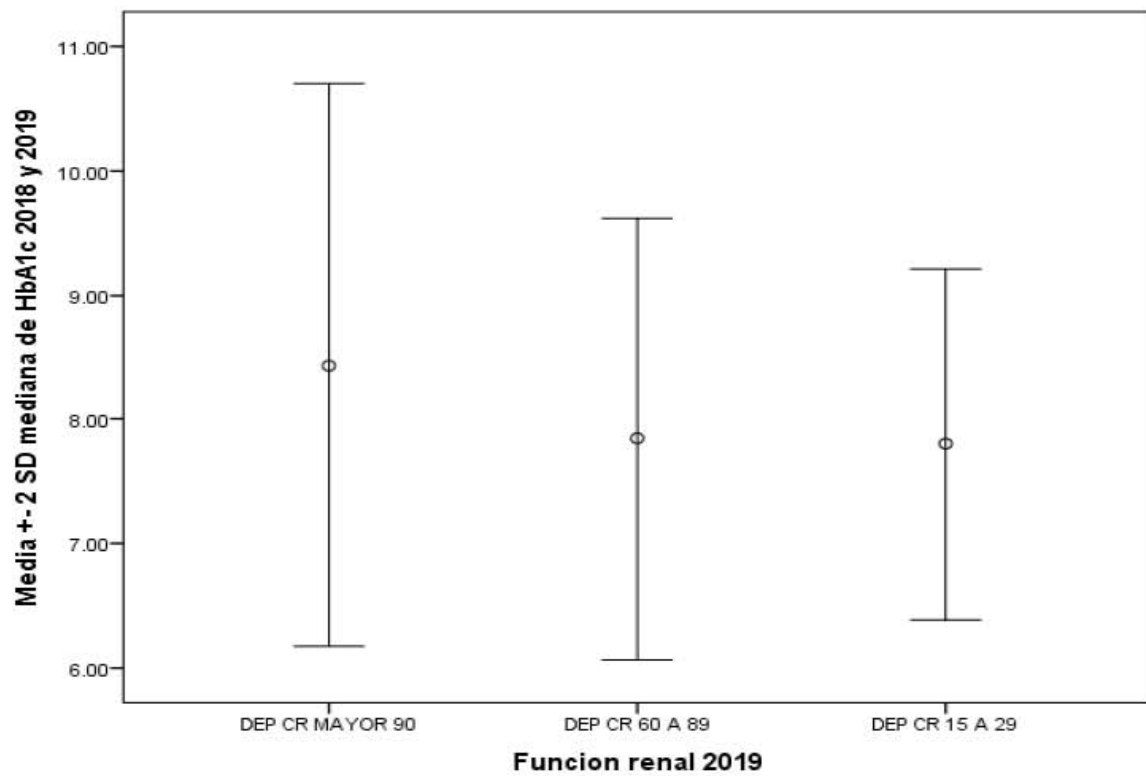


Figura 10: Asociación de mediana de HbA1c y función renal , y asociación de delta de HbA1c y función renal.

La mayor parte de los pacientes no tuvieron variaciones mayores a 1% entre periodos, hubo un 16.2% de pacientes que tuvieron por lo menos una variación igual o mayor a esta cifra y un 9.9% de los pacientes tuvieron 2 periodos de variación durante el seguimiento. Aunque al final del seguimiento se aprecia que las medianas de depuración de creatinina son parecidas entre estos tres grupos, los pacientes con mayor número de variaciones importantes se movían en un gran rango de depuraciones de creatinina como se aprecia en la figura 11.

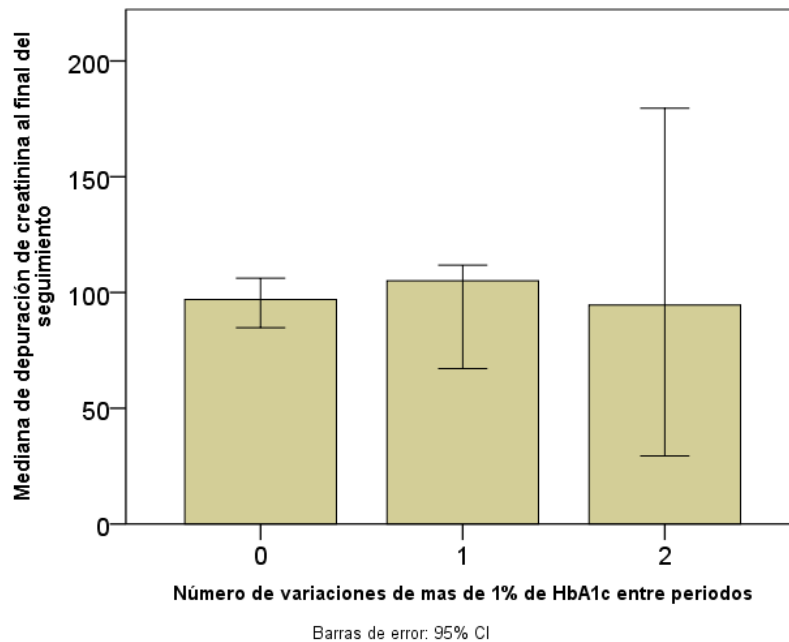


Figura 11. Gráfica de barras en donde se aprecia la mediana de depuración de creatinina al final de seguimiento entre los grupos que no tuvieron variaciones mayores a 1% de hemoglobina glucosilada contra los grupos que tuvieron 1 o 2 periodos de variabilidad. El grupo con 2 cambios importantes tuvo también mayor variabilidad en el resultado de la depuración de creatinina.

Al hacer la evaluación pareada, los pacientes que tuvieron una o más variaciones arriba de 1% hacia arriba o hacia abajo de HbA1 en el periodo de seguimiento tuvieron una depuración de creatinina final significativamente más baja de la que tuvieron inicialmente, mientras que los que no tuvieron variaciones permanecieron sin cambios. ($p=0.004$) (Figura 12)

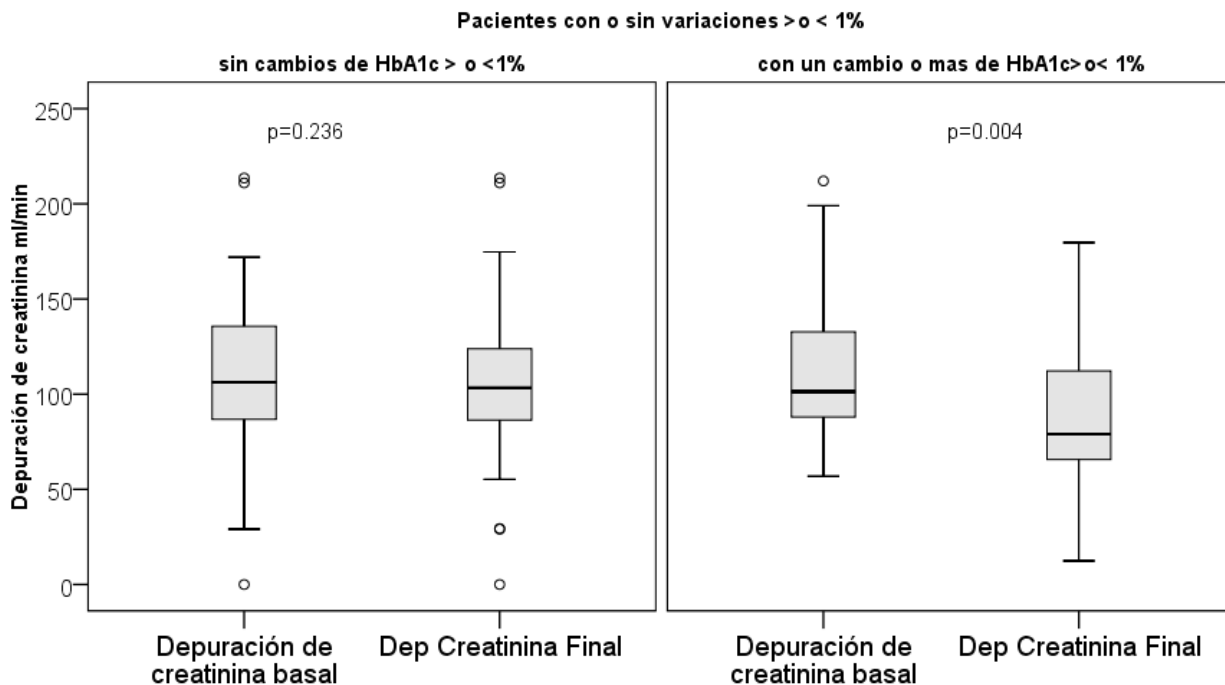


Figura 12. Gráfica de caja y bigotes. Del lado izquierdo se encuentran los pacientes que no tuvieron variaciones de HbA1c mayores a 1%. A la derecha los pacientes que tuvieron por lo menos un periodo con cambios de esta magnitud. La depuración de creatinina final en el grupo de la derecha se reduce significativamente respecto a la basal mientras que en el izquierdo sigue igual.

XVII. Discusión y análisis

En nuestro estudio se evaluaron a pacientes con diagnóstico de DM1, se incluyeron a aquellos que tenían 3 mediciones de HbA1c en 12 meses, que contaban con al menos 1 depuración de creatinina y se evaluó la variabilidad glucémica medida por la desviación estándar de HbA1c y su asociación con la progresión de nefropatía diabética, como era esperado la mayoría de nuestros pacientes tenía historia familiar de diabetes, el 82.9% tenían más de 10 años con la enfermedad, lo que nos haría pensar que la prevalencia de complicaciones podría ser mayor, y la mayoría tenía un tratamiento intensivo además solo el 27 % de ellos había logrado un adecuado control durante su seguimiento, todos estos factores predisponen a nuestra población a presentar mayor riesgo de complicaciones micro y macrovasculares, sin embargo la población de estudios previos sobre este tema son una población comparable a la nuestra por sus características.

En estudios previos se ha demostrado que entre mayor variabilidad glucémica medida por cualquier método, ya sea desviación estándar de hemoglobina glucosilada, coeficiente de variación, el valor M, la amplitud media de las excursiones de glucosa (MAGE), el índice de

labilidad glucémica o el cambio medio de glucosa absoluta (MAG) , ha demostrado correlación directa con la progresión de la nefropatía diabética, entre los estudios mas importantes se encuentra el estudio RIACE que, al igual que en nuestro estudio se encontró que entre mayor fuera la variabilidad en la HbA1C en este caso medida por cuartiles, mayor reducción en la tasa de filtración, sobre todo en pacientes en estadio V asociándose hasta en un 88%, comparado con nuestro estudio que de los pacientes que tenían una función renal menor (15-59 ml/min) presentaba mayor variabilidad, estadísticamente significativo con una $p=0.004$, aun así se deberá continuar el estudio y seguimiento de los pacientes.

Virk et al también demostró una mayor prevalencia de complicaciones microvasculares asociadas a un incremento intercuartilico de la SD HbA1c y en particular un incremento de la tasa de excreción de albumina (10%) y en albuminuria (128%) en estos pacientes , cabe mencionar que no fue posible medir albuminuria en nuestros pacientes y tal vez esto infraestime a los paciente con daño renal, y así como estos estudios, trabajos realizados por Dongshen e Yung han demostrado esta clara asociación y no solo con nefropatía diabética sino con retinopatía y neuropatía también, en nuestros resultados se observó que la variabilidad glucémica es mas comúnmente observada en pacientes con menor depuración de creatinina, y no en los pacientes con depuraciones de creatinina mayores , y no se obtuvo una correlación significativa entre la variabilidad glucémica y otras complicaciones microvasculares en nuestro estudio.

Nuestros resultados demostraron que la mediana de HbA1c y sus desviaciones estándar parecen variar más en los pacientes con función renal normal que en los que están en grados de menor función es decir con una tasa de filtrado glomerular menor a 30 ml/min, mientras que los deltas (cambios) son mayores en este grupo de pacientes,es decir que los pacientes con función renal normal cubren todo el espectro desde bien controlados hasta mal controlados, en cambio los pacientes con una tasa de filtración glomerular menor (15-29 ml/min) se mantienen en un nivel más estable de HbA1c pero con variaciones más importantes. Esta discordancia de resultados puede estar dada por la falta de medición de microalbuminuria y por la cantidad de pacientes. Además se observó que los pacientes en nuestro estudio que presentaban mayores niveles de depuración de creatinina basales (109 ml/min [89-145]) durante el seguimiento disminuirán más sus niveles de depuración de creatinina que los que presentaban una depuración de creatinina menor basal (91 ml/min [81-120]), en estos ultimos durante el seguimiento se observó contrariamente un incremento

en la depuración de creatinina, al igual que la bibliografía internacional más actualizada (Magee et al) podemos concluir que probablemente la hiperfiltración sea un fenómeno que se observa en los pacientes con un daño renal incipiente pero bien establecido y es probable que en el seguimiento a más tiempo, estos pacientes progresen a un estadio renal más avanzado, y aún que en nuestro estudio no fue estadísticamente significativo, si es clínicamente significativo.

Pudimos observar también que los pacientes con un seguimiento menor y que habían sido valorados por nefrología presentaban una depuración de creatinina igual a los otros sin embargo estos mismos pacientes tenían mayor probabilidad de presentar síndrome metabólico (45%) comparado con los que continuaron su seguimiento por endocrinología por un año o más (29%), es decir, el hecho de no asistir a su control por endocrinología aumento más de 3 veces el riesgo de presentar síndrome metabólico, lo cual fue estadísticamente significativo. Por lo que podemos concluir que el seguimiento por endocrinología es necesario en todos los pacientes con DM tengan o no control de comorbilidades por otros subespecialistas.

La variación de hemoglobina glucosilada mayor a 1% entre uno y otro periodo se puede asociar a una menor depuración de creatinina final respecto a la inicial. Aun siendo periodos relativamente cortos se encuentra una diferencia significativa clínicamente, ya que aunque la mayoría de los pacientes permanece en tasas de filtrado glomerular superior a los 60 ml/min, un grupo de pacientes parece terminar debajo de este punto de corte cuando existe alta variabilidad. Nuestra percepción al respecto sería que aquellos pacientes que tengan variabilidades glucémicas muy amplias (>al 1%) entre un periodo y otro pueden ser candidatos a una evaluación más profunda de la función renal y se debe tener especial atención en controlar los factores que favorecen la variabilidad glucémica así como informar al paciente del potencial riesgo que tiene presentar estas alteraciones, aunque aun se requieran más estudios para determinar que pacientes son los que son más susceptibles a estas alteraciones.

XVII.Conclusiones

La tendencia actual para considerar a un paciente con diabetes bien controlado va mas allá de las cifras de glucosa y HbA1c en un momento determinado. Los cambios a largo plazo en diversos parámetros pueden ser de utilidad clínica para detectar o prevenir complicaciones. La utilidad de la variabilidad de la HbA1c e aun motivo de controversia, pero en nuestros pacientes, cambios mayores a 1% podrían indicar la necesidad de tener una evaluación más estrecha de la función renal en los pacientes con DM1. Aun se requieren estudios adicionales a más largo plazo para determinar puntos de corte más claros y predictivos para nuestra población.

XVIII. Anexos

Hoja de captura de datos



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Hospital De Especialidades UMAE SXXI
Servicio De Endocrinología
Relación de la Variabilidad de Hemoglobina Glucosilada y nefropatía diabética en DM1
Hoja De Recolección De Datos

Fecha de recolección inicial: _____

Registro de protocolo: _____

DATOS GENERALES

Nombre		Sexo	M	F
Afiliación		Edad		
Datos contacto		F. Nacimiento		

Historial de la enfermedad

Fecha de diagnóstico de diabetes: _____

Edad al diagnóstico: _____

Tipo de tratamiento: Intensivo / Convencional / Bomba de infusión de insulina

Glucosa aproximada al diagnóstico: _____

Tratamiento inicial:

¿Cuánto tiempo ha estado con insulina? _____

¿Llegó a metas en algún momento? si / no

¿Cuánto tiempo tardó en llegar? _____

¿Cuánto tiempo estuvo en metas? _____

¿Fue evaluado por nutriólogo en alguna ocasión? si / no / no hay datos Apego a la dieta si / no / no hay datos _____%

Motivo

¿Está siendo evaluado por un nutriólogo actualmente? si / no Apego a la dieta si / no _____% Motivo _____

¿Ha hecho ejercicio como parte de su control de diabetes? si / no / no hay datos _____ Tipo de ejercicio _____

Tiempo _____

¿Realiza ejercicio en última valoración? Si / no / no hay datos _____ ¿qué tipo? _____

hr/semana _____

Estatura: _____

Determinaciones basales

	Peso	IMC	Glucosa basal	Glucosa postprandial	TA	Creatinina sérica	Urea	Depuración creatinina	Albuminuria o proteinuria	Ac Úrico	Potasio	HbA1c	K
Basal													
3 meses													
6 meses													
9 meses													
12 meses													

	Tipo de insulinas	Dosis total insulina	U/kg	Metformina o pioglitazona (si= poner dosis)	Otros medicamentos o padecimientos que afecten sensibilidad a insulina, glucosa sérica o función renal
Basal					
3 meses					
6 meses					
9 meses					
12 meses					

Parámetro	Fecha Dx aproximada, severidad y tratamiento	Parámetro	Fecha Dx aproximada, severidad y tratamiento
Hipertensión si <input type="radio"/> / no <input type="radio"/>		Sobrepeso u obesidad si <input type="radio"/> / no <input type="radio"/>	

Dislipidemia si <input type="radio"/> /no <input type="radio"/>		Trastornos de alimentación si <input type="radio"/> /no <input type="radio"/>	
Enfermedades autoinmunes concomitantes. si <input type="radio"/> /no <input type="radio"/>		Hepatopatía si <input type="radio"/> /no <input type="radio"/>	
Insuficiencia renal crónica si <input type="radio"/> /no <input type="radio"/>		Tabaquismo si <input type="radio"/> /no <input type="radio"/> (índice tabáquico)	
Retinopatía o alteración visual por diabetes si <input type="radio"/> /no <input type="radio"/>		Neuropatía si <input type="radio"/> /no <input type="radio"/>	
Cardiopatía, trombosis o enfermedad vascular si <input type="radio"/> /no <input type="radio"/>		Hipotiroidismo si <input type="radio"/> /no <input type="radio"/>	
Otras deficiencias hormonales si <input type="radio"/> /no <input type="radio"/>			
Otras patologías y medicamentos			

Consentimiento informado



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ACUERDO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN



NOMBRE DE LA INSTITUCIÓN: Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)

NOMBRE DEL ESTUDIO: Relación entre la variabilidad de la hemoglobina glucosilada y la progresión de la nefropatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y función renal estadio 1 a 3

NOMBRE DE LA PERSONA A CARGO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN: (MEDICO DEL ESTUDIO O INVESTIGADORES INVOLUCRADOS): Dra. Claudia Ramírez Rentería, Dr. Aldo Ferreira Herмосillo.

DIRECCIÓN DEL CENTRO DEL ESTUDIO: Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”. Centro Médico Nacional Siglo XXI.

NÚMEROS TELEFÓNICOS 56276900 EXT 21551

NUMERO DEL PARTICIPANTE _____

Ciudad de México a _____

Usted está siendo invitado a participar en un estudio de investigación, haga tantas preguntas como sean necesarias antes de decidir si quiere participar en el estudio. Esta forma de consentimiento puede incluir palabras difíciles de entender, pida al médico o al personal del estudio que le expliquen cualquier palabra o hecho que no entienda.

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad caracterizada por deficiencia de insulina que resulta en mayores niveles de glucosa en sangre. El resultado de los niveles elevados de glucosa a largo plazo son múltiples complicaciones tanto microvasculares (daño a retina, a riñón y a los nervios) como macrovasculares (infartos al corazón o cerebro) cuando los pacientes no se encuentran en metas de control. Actualmente solo el 20.7% de los pacientes logran la meta de una hemoglobina glucosilada <7% y no se cuenta con muchas alternativas para su tratamiento fuera de la insulina.

La medición de la hemoglobina glucosilada nos permite estimar los valores de glucosa promedio de aproximadamente 3 meses, en este protocolo lo que haremos es medir los cambios que existen entre cada una de estas mediciones con el objetivo de observar si estos cambios de hemoglobina glucosilada en el tiempo que serán tomadas de su expediente se relacionan con complicaciones asociadas a la diabetes mellitus, principalmente el daño a nivel renal (riñón).

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS

Ya que no será necesario la toma de muestra de sangre, única molestia será que el personal medico involucrado en el protocolo tendrá acceso a su expediente y por lo tanto a información personal.

POSIBLES BENEFICIOS

El realizar la observación de sus valores de hemoglobina glucosilada en el tiempo nos ayudara a estimar si el paciente presenta mayor riesgo o no de progresión de complicaciones asociadas a la diabetes mellitus tipo 1 y así poder realizar alguna intervención terapéutica para disminuir dicho riesgo, es decir; tendrá mejor control de su enfermedad.

PARTICIPACIÓN O RETIRO

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, de cualquier manera, recibirá la atención médica que suele recibir en el IMSS, y se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

Usted puede hacer las preguntas que desee al inicio o a lo largo del estudio a las personas encargadas del estudio.

¿QUIÉN UTILIZARÁ Y COMPARTIRÁ INFORMACIÓN SOBRE MI PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Su nombre no será divulgado fuera del hospital en donde usted está siendo tratado (a). Sus muestras sanguíneas y la información que proporcione (tanto verbalmente o mediante el uso de su expediente clínico), se almacenarán en diferentes sitios bajo un número de código, sin que aparezca su nombre u otra información que le identifique. Sin embargo, nosotros podremos identificarle si fuera necesario por motivos de investigación. Existen leyes nacionales e internacionales que obligan al médico del estudio a proteger la privacidad de sus registros médicos. Los investigadores, darán todos los pasos razonables para asegurar la confidencialidad y protección estricta de su información personal.

Usted tiene el derecho de ver sus registros. No obstante, si firma esta forma, quizás no pueda ver o copiar algunos de sus registros hasta después de que todos los participantes hayan concluido el estudio.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Si usted tiene preguntas, dudas o quejas sobre este estudio, o para reportar una lesión relacionada con el estudio contacte por favor a: Dr. Francisco Javier Pozos Varela. Tel. **56276900 Ext 21553**.

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los teléfonos: 56276900 Ext 21230, de 9 a 16:00 hrs.; o si así lo prefiere al correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx. La Comisión de ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

PAGO POR SU PARTICIPACION EN EL ESTUDIO

- Usted **NO** recibirá pago alguno por participar en este estudio.

Si firma esta forma:

- Usted da permiso al médico y el personal del estudio de realizar sus registros médicos para llevar a cabo este estudio.
- Usted da permiso al médico de compartir sus registros con otros investigadores involucrados en este estudio. Estas personas utilizarán sus registros para revisar el estudio, para verificar la seguridad y los resultados del estudio.
- Usted da permiso al médico de revisar su historial, laboratorios, datos clínicos y personales contenidos en su expediente médico.
- Usted da permiso al médico y al personal del estudio de utilizar algunos hechos derivados de su participación en este estudio en libros, revistas, diarios y reuniones científicas. Si esto pasara nadie utilizara su nombre u otra información que pudiera emplearse para identificarle.
- Usted da permiso, al médico del estudio de compartir todos sus registros y esta forma de consentimiento informado con la secretaria de salud (SSA), autoridades del IMSS y otras agencias de gobierno o regulatorias en los Estados Unidos Mexicanos y otros países. El médico del estudio puede también compartir sus registros médicos con el comité de revisión de investigación, con el grupo de revisión o con el comité de ética local de este hospital o clínica. Estas agencias pueden emplear sus registros para verificar la información del estudio, cómo están haciendo el estudio los investigadores, la seguridad de los participantes y los resultados del estudio.

Una vez que haya tenido todas sus preguntas contestadas y que se sienta seguro con su participación en este estudio, firme por favor aquí abajo.

Nombre de él/la participante en letra de molde

Firma del participante

fecha y hora

Nombre de él/la testigo en letra de molde

Firma del testigo

fecha y hora

Doy fe de que el/ la participante y/o su representante legal autorizado (nombrado arriba) tuvo suficiente tiempo para considerar esta información, tuvo una oportunidad para hacer preguntas, y voluntariamente convino en participar en este estudio.

Firma del médico que explica el consentimiento

fecha y hora

XIX. Referencias bibliográficas

- 1.- Riddle, M.MD. (2018). Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care*, 41(1), 1–172.
- 2.-Torres, L. Dra., & Gil, L. Dra. (2014, 8 julio). Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el primer nivel de atención. *Instituto Mexicano del Seguro Social*, pp. 1–139.
- 3.- Rull, J. A., Aguilar-Salinas, C. A., Rojas, R., Rios-Torres, J. M., Gómez-Pérez, F. J., & Olaiz, G. (2005). Epidemiology of Type 2 Diabetes in Mexico. *Archives of Medical Research*, 36(3)
- 4.- Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 - Informe final de resultados. Salud Pública México. 2016.
- 5.-Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, *et al*. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. 2da. edición. Cuernavaca, Morelos, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2013.
- 6.-Juarez, D., Demaris, K., Goo, R., Mnatzaganian, C., & Wong Smith, H. (2014b). Significance of HbA1c and its measurement in the diagnosis of diabetes mellitus: US experience. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 487.
- 7.-Rydén, L., *et al* (2014). Guía de práctica clínica de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Association for the Study of Diabetes. *Revista Española de Cardiología*, 67(2), 1–56.
- 8.-CCT/EDIC Research Group. (2016). Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care*, 39(5), 686–693.
- 9.- Lyons, T.J. (2012). Biomarkers in diabetes: hemoglobin A1c, vascular and tissue markers. *Translational research*, 158 (4), 303-312.

- 10.-The diabetes control complications trial: (DCCT)/epidemiology of diabetes interventions and complications (EDIC). study research group. (2016). Intensive Diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study 30- year follow up. *Diabetes Care*, 15, 1–8.
- 11.- Mohan, V., Unnikrishnan, R., & Anjana, R. (2012). Drugs affecting HbA1c levels. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(4), 528
- 12.-Thomas, M. C. (2011). Advanced Glycation End Products. *Diabetes and the Kidney. Contrib Nephrol.*, 170(-), 66–74.
- 13.- Singh, V. P., Bali, A., Singh, N., & Jaggi, A. S. (2014). Advanced Glycation End Products and Diabetic Complications. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 18(1), 1.
- 14.- Thomas, B. (2014). Managing Loss of Glycemic Control in Middle-Aged Patients with Diabetes: The Role of GLP-1 Receptor Agonists in Combination-Therapy Regimens. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 114(5), 14–18.
- 15.- Weykamp, C. (2013). HbA1c: A Review of Analytical and Clinical Aspects. *Annals of Laboratory Medicine*, 33(6), 393.
- 16.-Amin Mohsin, Z., Paul, A., & Devendra, S. (2015). Pitfalls of using HbA1c in the diagnosis and monitoring of diabetes. *London Journal of Primary Care*, 7(4), 66–69.
- 17.- O’Doherty, M., & Day, A. (2016). Glycated haemoglobin and diagnosis of diabetes mellitus: now well established but beware the pitfalls. *Annals of Clinical Biochemistry*, 53(3), 309–311.
- 18.- Ejilemele, A., Unabia, (2015a). A1c Gear: Laboratory quality HbA1c measurement at the point of care. *Clinica Chimica Acta*, 445, 139–142.
- 19.- Jia, W. (2014). Glycated hemoglobin variability: A potential new risk marker for diabetes complications? *J Diabetes Invest*, 5(6), 635–636.

- 20.-Kovatchev, B. (2016). Glucose Variability: Timing,Risk Analysis,and Relationship to Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care*, 39, 503-510.
- 21.- Suh, S. (2015). Glycemic Variability: How do we measure it and why is it important? *Diabetes Metab J*, 39, 273–282.
- 22.- Virk, S. A., Donaghue, K. C. (2016). Association Between HbA1cVariability and Risk of Microvascular Complications in Adolescents with Type 1 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(9), 3257–3263.
- 23.-DeVries, J. H. (2013). Glucose Variability:Where it is important and how to measure it. *Diabetes Journals*, 62, 1405–1408.
- 24.- Orsi, E., Solini, A. (2018). Haemoglobin A1c variability is a strong, independent predictor of all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20(8), 1885–1893.
- 25.-Yang Fei, D.C. (2014). HbA1c Variabilty and the Risk of Renal Status Progresion in Dibates Meillitus:A Meta-Analysis.Plose one ,1-13.
- 26.- Marso, S. P., McGuire, (2016). Design of DEVOTE (Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec vs Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events) – DEVOTE 1. *American Heart Journal*, 179, 175–183.
- 27.- Thorn, L. M., Forsblom, (2005). Metabolic Syndrome in Type 1 Diabetes: Association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care*, 28(8), 2019–2024.
- 28.- Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, American Diabetes Association, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009; 32:187–192.

- 29.-Lee, M., Hsiao, P. (2017). Greater HbA1c variability is associated with increased cardiovascular events in type 2 diabetes patients with preserved renal function, but not in moderate to advanced chronic kidney disease. *PLOS ONE*, 12(6), 1–12.
- 30.-Cardoso, C. R. L., Leite, N. C.(2018). Long-term visit-to-visit glycemic variability as predictor of micro- and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes: The Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. *Cardiovascular Diabetology*, 17(1).
- 31.- Waden, J., & Forsblom, C. (2009). A1C Variability Predicts Incident Cardiovascular Events, Microalbuminuria, and Overt Diabetic Nephropathy in Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Journals*, 58, 2649–2655.
- 32.- Penno, G., Solini, A., Bonora, E., Fondelli, C., Orsi, E.(2013). 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*, 36(8), 2301–2310.
- 33.- Olsson, M. (2015). Contemporary risk estimates of three HbA1c variables for myocardial Infarction in 101,799 patients following diagnosis of type 2 diabetes. *diabetes care*, 38, 1481–148.
- 34.- Gil-Velazquez, L. (2013). Perspectiva de la diabetes mellitus tipo 2 en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.*, 51(1), 58–67.
- 35.- Mauricio, D. (2015). Glycaemic control and hypoglycaemia burden in patients with type 2 diabetes initiating basal insulin in Europe. *Diabetologia*, 58(S1), 1–607.
- 36.- Nichols GA, Vupputuri S, Lau H. *Diabetes Care*,2011; 34(11): 2374–2378.
- 37.- Li R, Bilik D, Brown MB, Zhang P, Ettner SL, Ackermann RT, Crosson JC, Herman WH. Medical Costs Associated With Type 2 Diabetes Complications and Comorbidities. *Am J Manag Care*, 2013; 19(5): 421-30.
- 38.- Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL, A1C Variability and the Risk of Microvascular Complications in Type 1 Diabetes. *Diab Care*, 2008; 31:2198–2202.

39.- Radcliffe NJ, Seaj J, Clarke M, Maclsaac RJ, Jermus G, Ekinci E. J Diabetes Investig 2017; 8: 6–18.

40.- Saunders MR, Cifu A, Vela M. JAMA Guideline Synopsis: Chronic Kidney Disease Screening. JAMA,2015;11: 314(6): 615–616.

41.- Magee, G.M., Bilous, R.W., Cardwell, C.R. et al. Diabetologia (2009) 52: 691.