

Relación entre el nivel de hemoglobina glicosilada y la presencia de complicaciones micro y macrovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el Hospital Luis Vernaza entre abril del 2010 y enero del 2011

Glycated hemoglobin related to the presence of micro or macrovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus in the Hospital Luis Vernaza between April 2010 and January 2011

Masumi Arakane Mancero*; Benigno Andrés Vela Intriago*, Dr. Jefferson Andrés Pazmiño Gavilanes †

Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

Hospital Luis Vernaza

* Estudiante de la facultad de ciencias médicas – medicina. Universidad Católica Santiago de Guayaquil

† Médico general, Servicio de Medicina Interna Sala San José, Hospital Luis Vernaza

Resumen

Objetivo: Determinar la relación entre la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y la presencia de complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). **Diseño:** Estudio de tipo transversal en 80 pacientes con DM2 en los cuales se determinó presencia o ausencia de complicaciones micro y macrovasculares; y los niveles de hemoglobina glicosilada en cada grupo. **Resultados:** Los pacientes con complicaciones microvasculares tuvieron una mediana de HbA1c de 7,85% vs. 7.69% en los pacientes que no presentaron complicaciones ($P= 0.992$). Los pacientes con complicaciones macrovasculares presentaron una mediana de HbA1c de 7,71% vs. 7.69% en los pacientes que no presentaron complicaciones ($P= 0.760$). **Conclusión:** Nuestro estudio no encontró una relación directa entre los niveles de HbA1c y la presencia o ausencia de complicaciones vasculares. No obstante, se observó una tendencia en las complicaciones microvasculares de retinopatía y neuropatía autonómica relacionada a niveles elevados de HbA1c.

Abstract

Objective: To determine the relation between glycosylated hemoglobin and the presence of micro and macrovascular complications in diabetes mellitus type 2. **Methods:** A cross sectional study of 80 patients with DM2 in which we identified the presence or absence of micro and macro vascular complications and the levels of HbA1c in each group. **Results:** Patients with microvascular complications had a median HbA1c of 7, 85% vs. 7, 69% in patients without microvascular complications ($P= 0.992$). Patients with macrovascular complications had a median HbA1c of 7, 71% vs. 7, 69% in patients without macrovascular complications ($P= 0.760$). **Conclusions:** Our study didn't show that high levels of HbA1c are directly related

to the presence or absence of vascular complications. However our study we found a trend in the microvascular complications of retinopathy and autonomic neuropathy towards higher levels of HbA1c.

Palabras claves:

Hemoglobina A Glicosilada, diabetes mellitus tipo 2, HbA1c

Introducción

Según estudios epidemiológicos, guías y recomendaciones actuales, el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 está basado en el control estricto de la glicemia. Actualmente, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda como objetivo mantener una HbA1c <7% en pacientes adultos con Diabetes Mellitus tipo 2, mientras otras organizaciones como la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) y la Federación Internacional de Diabetes (IDF) tienen por objetivo una HbA1c <6.5%. (1, 2) Las complicaciones vasculares se encuentran fuertemente relacionadas con los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c). (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10)

Aproximadamente un 50% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 poseen una HbA1c por debajo del nivel recomendado de 7%, sin embargo las complicaciones vasculares pueden ocurrir en este grupo de pacientes. Lo cual nos muestra que no todos los pacientes con diabetes tipo 2 se benefician de igual manera al regirse a las recomendaciones actuales del control de glicemia, sugiriendo la existencia de una subpoblación de pacientes diabéticos que poseen un mayor riesgo de presentar complicaciones vasculares. (3, 11)

Este estudio busca determinar la relación entre la hemoglobina glicosilada y la presencia de complicaciones micro y macrovasculares, de importante aparición en el curso de la diabetes mellitus tipo 2. La identificación de la asociación entre estos dos factores, nos proporcionaría una pauta para llevar un control de glicemia individualizado para cada paciente.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio observacional analítico de tipo transversal en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 para relacionar el nivel de hemoglobina glicosilada con la presencia de complicaciones tanto macro como microvasculares, el estudio se llevo a cabo en el área de consulta externa del Hospital Luis Vernaza. Se incluyeron a pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, ya sea al momento de la consulta o previamente, durante el periodo de abril del 2010 a enero del 2011. Con un tamaño de muestra de 80 pacientes, en la cual se determinó presencia o ausencia de complicaciones micro y macrovasculares; y los niveles de hemoglobina en cada grupo según su complicación vascular.

Los criterios de inclusión para el estudio fueron:

1. Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 al momento de la consulta o anteriormente
2. Mayores de 18 años de edad

Se considerara criterios de exclusión:

1. Historia consistente con diabetes tipo 1
2. Diagnóstico de VIH positivo
3. Diagnóstico de neoplasia

4. Diabetes gravídica
5. Insuficiencia renal de causa no diabética
6. Ceguera de causa no diabética

Las variables a analizar son:

1. Niveles de hemoglobina glicosilada, en porcentaje, considerada como variable cuantitativa continua. Sera cuantificada mediante exámenes de laboratorio.
2. Duración de diabetes, reportada en años, considerada como variable cuantitativa continua. Esta variable será determinada por medio de historia clínica.
3. Edad, reportada en años, considerada como variable cuantitativa continua, será determinada por medio de historia clínica
4. Presión arterial sistólica y diastólica, en mmHg, será considerada como variable cuantitativa continua y determinada por medio de examen físico. (12)
5. Presencia de nefropatía y estadiaje de acuerdo a los grados de albuminuria según la Asociación Americana de Diabetes (ADA): microalbuminuria 30-300 mg/d, macroalbuminuria 300-3500 mg/d y síndrome nefrotico >3500 mg/d; considerada como una variable cualitativa nominal y cuantificada mediante examen de laboratorio. (12, 13)
6. Presencia de neuropatía ya sea periférica, evidenciada por la presencia de síntomas musculares (debilidad muscular, atrofia, desequilibrio y ataxia) o síntomas sensoriales (dolor, parestesia, disminución de la sensibilidad, parálisis, espasmos y caídas nocturnas) o autonómica evidenciada por síntomas cardiovasculares como intolerancia al ejercicio, fatiga, síncope, lipotimia, desequilibrio; síntomas gastrointestinales como disfagia, distensión abdominal, náuseas y vómitos, diarreas, constipación;

síntomas genitourinarios como incontinencia urinaria, infecciones de vías urinarias, disfunción eréctil, disminución de libido, dispareunia. La variable será evaluada mediante historia clínica y examen físico; y analizada como una variable cualitativa nominal. (12, 14, 15)

7. Presencia de retinopatía, esta variable será evidenciada mediante historia clínica y examen físico, será considerada como una variable cualitativa nominal. (12)
8. Presencia de antecedente de evento cerebro vascular, evidenciado por presencia de secuelas neurológicas mediante historia clínica, examen físico o imágenes; variable considerada como cualitativa nominal. (12)
9. Presencia de antecedente de infarto agudo de miocardio mediante historia clínica y alteraciones en el ecocardiograma o en el ekg; esta variable será considerada como cualitativa nominal. (12)

La información de cada paciente de consulta externa será copiada del sistema de red, la cual es ingresada al momento de la consulta por el médico general en el consultorio de medicina interna. Luego de obtener todas las variables de los pacientes, limpiar los datos e ingresarlos al SPSS "Softward Stadistic" se inició el análisis estadístico. Para el análisis descriptivo se calculó el porcentaje para las variables cualitativas y la media con desviación estándar o la mediana con cuartiles para variables cuantitativas dependiendo de la distribución de los datos, con estos resultados se realizó la tabla de las características basales de los pacientes. (Tabla 1 y 2) En el análisis de bivariabes entre las variables independientes y dependientes se utilizó la prueba Chi 2, t de Student o prueba de Wilcoxon, dependiendo de si presentaban una distribución paramétrica o no.

Resultados

La relación entre hemoglobina glicosilada y complicaciones microvasculares no presentó una relación significativa, los pacientes que presentaron complicaciones tuvieron una mediana de HbA1c de 7,85% vs. 7.69% en los pacientes que no presentaron complicaciones con un valor p de 0.992. En cuanto a las complicaciones macrovasculares tampoco se encontró una diferencia significativa, encontrándose en el grupo que presentaron complicaciones una mediana de HbA1c de 7,71% vs. 7.69% en los pacientes que no presentaron complicaciones con un valor p de 0.760. Sin embargo, se encontró una tendencia en los pacientes con retinopatía y neuropatía autonómica a presentar valores elevados de HbA1c pero la diferencia no fue significativa. (Tabla 3) Se realizaron también análisis post hoc en los cuales se encontró que la relación entre complicaciones microvasculares y los valores de microalbuminuria mostraban una asociación significativa, ya que en el grupo de pacientes con complicaciones microvasculares se observó una mediana de 50 mg/dl vs. 20 mg/dl en el grupo de pacientes sin complicaciones microvasculares con un valor p de 0.002. (Fig. 1) La relación entre retinopatía y la duración de diabetes también fue significativa presentando una mediana de 3 años vs. 7 años, en los pacientes con retinopatía ausente vs. presente, respectivamente; con un valor p de 0.026. (Fig. 2) La relación entre antecedente de evento cerebrovascular y presión arterial diastólica y sistólica también fue significativa, presentando una mediana de 77 mmhg vs 90 mmhg en presión diastólica; y una mediana de 127 mmhg vs 148 mmhg en presión sistólica, en los pacientes con evento cerebrovascular (EVC) ausente vs. presente, respectivamente; con un valor p de 0.024 para presión diastólica y 0.008 para presión sistólica. (Fig. 3)

Discusión

Los resultados obtenidos en nuestro estudio no demostraron una relación directa entre los niveles de hemoglobina glicosilada y la presencia o ausencia de complicaciones vasculares. No obstante, se observó una tendencia en las complicaciones microvasculares de retinopatía y neuropatía autonómica; relacionada a niveles elevados de hemoglobina glicosilada. Estos resultados pueden deberse a ciertos factores dentro del estudio como la baja tasa de eventos, requiriendo un tamaño de muestra mayor; y la necesidad de un tipo de estudio con un mayor tiempo de seguimiento. Estudios de gran impacto como, el ACCORD en el cual se buscaba un control intensivo de glicemia medido por una HbA1c de <6% causó controversia al ser terminado prematuramente debido a un incremento en el riesgo de muerte en pacientes que se encontraban en aquel grupo. (16, 17) El estudio ADVANCE tenía por objetivo una HbA1c <6.5% mediante un control intensivo de glucosa con lo cual se logró una reducción en el desarrollo de albuminuria, pero no se encontró efecto en las tasas de evento cardiovascular. (18, 19) En el estudio VADT una reducción absoluta de 1.5% en los niveles de HbA1c mediante un control intensivo de glucosa no tuvo efecto significativo sobre las tasas de evento cardiovascular, muerte y complicaciones microvasculares. (20) Un metanálisis de estudios observacionales sobre la asociación de hemoglobina glicosilada y enfermedad cardiovascular en diabetes mellitus reportó resultados que contrastan con los resultados del VADT sugiriendo que la hiperglicemia crónica está asociada a un incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular. (5) El UKPDS35, un estudio observacional prospectivo en donde se determinó la relación entre la presencia de hiperglicemia y el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares en pacientes con diabetes tipo 2, encontró una fuerte asociación entre estas dos variables y concluyendo que cualquier reducción en la HbA1c puede predecir una reducción en el riesgo de complicaciones. (6) Si bien es cierto que las complicaciones microvasculares tienen una asociación con los niveles de hemoglobina glicosilada,

existe controversia en cuanto a la relación con las complicaciones macrovasculares y la hemoglobina glicosilada.

En conclusión, nuestro estudio no encontró relación significativa entre los niveles de hemoglobina glicosilada y complicaciones vasculares. Sin embargo se encontraron relaciones significativas mediante análisis de tipo post hoc, específicamente entre los años de diabetes y la presencia de retinopatía; la presencia de microalbuminuria y complicaciones microvasculares; y por último los niveles de presión arterial tanto diastólica y sistólica con el evento cerebrovascular.

Tabla 1. Características basales (variables cuantitativas)

	n	Media	SD \pm
Edad (años)	80	55.55	± 9.2
Presión arterial sistólica (mmHg)	80	128	± 17.9
Presión arterial diastólica (mmHg)	80	78	± 9.8
Hemoglobina glicosilada (%)	80	8.2	± 2.3
Duración de diabetes (años)	80	5	± 5.8
Colesterol Total (mg/dl)	55	195.96	± 45.1
HDL (mg/dl)	55	42.91	± 10.2
Triglicéridos (mg/dl)	55	191.78	± 110.1
VLDL (mg/dl)	42	43.36	± 33.9
LDL (mg/dl)	53	109.98	± 35.1

Insulina (mg/dl)	25	16.15	±9.1
HOMA IR	14	7.0750	±4.9
Microalbuminuria (mg/dl)	34	61.71	±72.3
Proteína en orina de 24 hrs (mg/24hrs)	29	588.52	±1358.7
Creatinina en orina de 24 hrs (mg/24hrs)	21	1.162	±0.5
Depuración de creatinina (ml/min)	28	96.79	±43.5
Volumen en orina de 24 hrs (ml/24hrs)	16	2570.63	±852.9
IMC§ (kg/cm ²)	5	41.6	±7.0
Peso (kg)	18	71.54	±13.5

‡ Desviación estándar

§ Índice de masa corporal

Tabla 2. Características basales (variables cualitativas)

Complicaciones	n	%	Complicaciones	n	%
microvasculares			macrovasculares		
Ausente	39	48.8	Ausente	61	76.3
Presente	41	51.3	Presente	19	23.8
Total	80	100	Total	80	100
Neuropatía periférica			Antecedente de IAM		
Ausente	69	86.3	Ausente	64	80

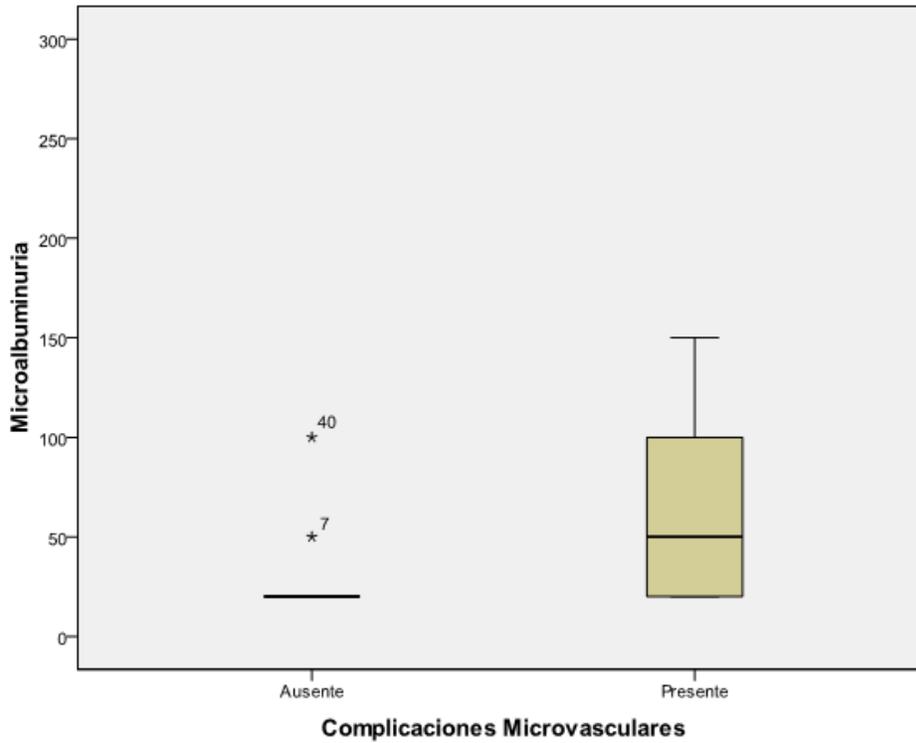
Hemoglobina glicosilada y complicaciones

Presente	11	13.8	Presente	16	20
Total	80	100	Total	80	100
Neuropatía autonómica			Antecedente de ECV		
Ausente	76	95	Ausente	76	95
Presente	4	5	Presente	4	5
Total	80	100	Total	80	100
Nefropatía			Sexo		
Ausente	47	58.8	Mujer	49	61.3
Microalbuminuria	24	30	Hombre	31	38.8
Macroalbuminuria	8	10	Total	80	100
Síndrome nefrótico	1	1.3			
Total	80	100			
Retinopatía					
Ausente	74	92.5			
No proliferativa	5	6.3			
Proliferativa	1	1.3			
Total	80	100			

Tabla 3. Niveles de hemoglobina glicosilada según la presencia o ausencia de complicaciones micro y macro vasculares.

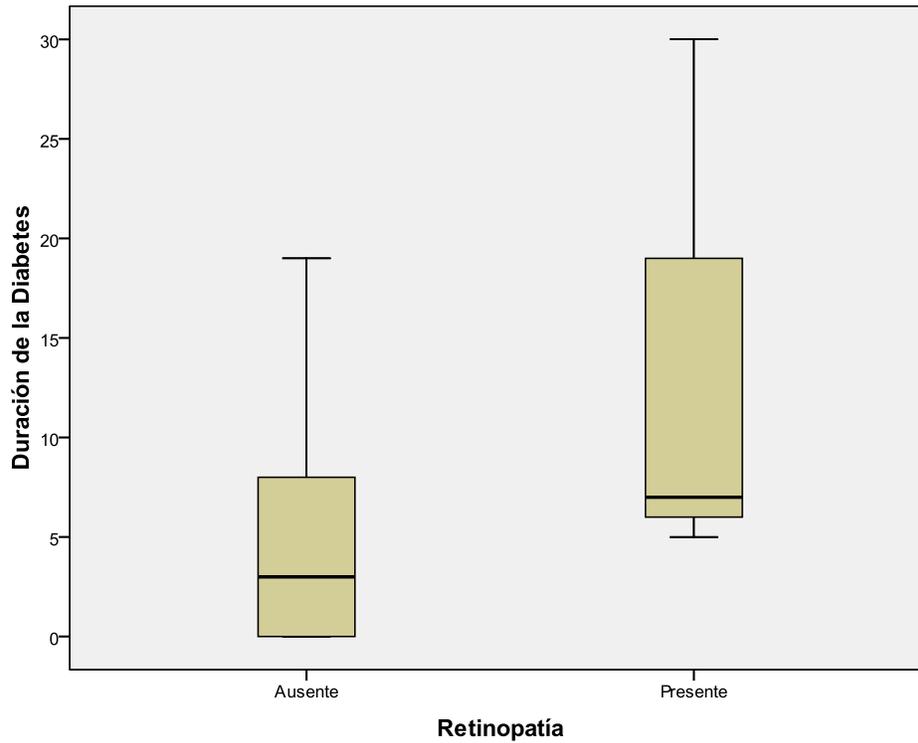
		Hemoglobina glicosilada	
		Mediana	Valor p
Complicaciones microvasculares	Ausente	7,85	0,992
	Presente	7,69	
Neuropatía periférica	Ausente	7,71	0,530
	Presente	6,94	
Neuropatía autonómica	Ausente	7,67	0,305
	Presente	9,43	
Retinopatía	Ausente	7,67	0,911
	Presente	9,95	
Nefropatía	Ausente	7,85	0,228
	Presente	7,69	
Complicaciones macrovasculares	Ausente	7,69	0,760
	Presente	7,71	
Antecedente de infarto agudo de miocardio	Ausente	7,77	0,880
	Presente	7,43	
Antecedente de evento cerebrovascular	Ausente	7,78	0,377
	Presente	6,66	

Figura 1. Complicaciones microvasculares y niveles de microalbuminuria ||



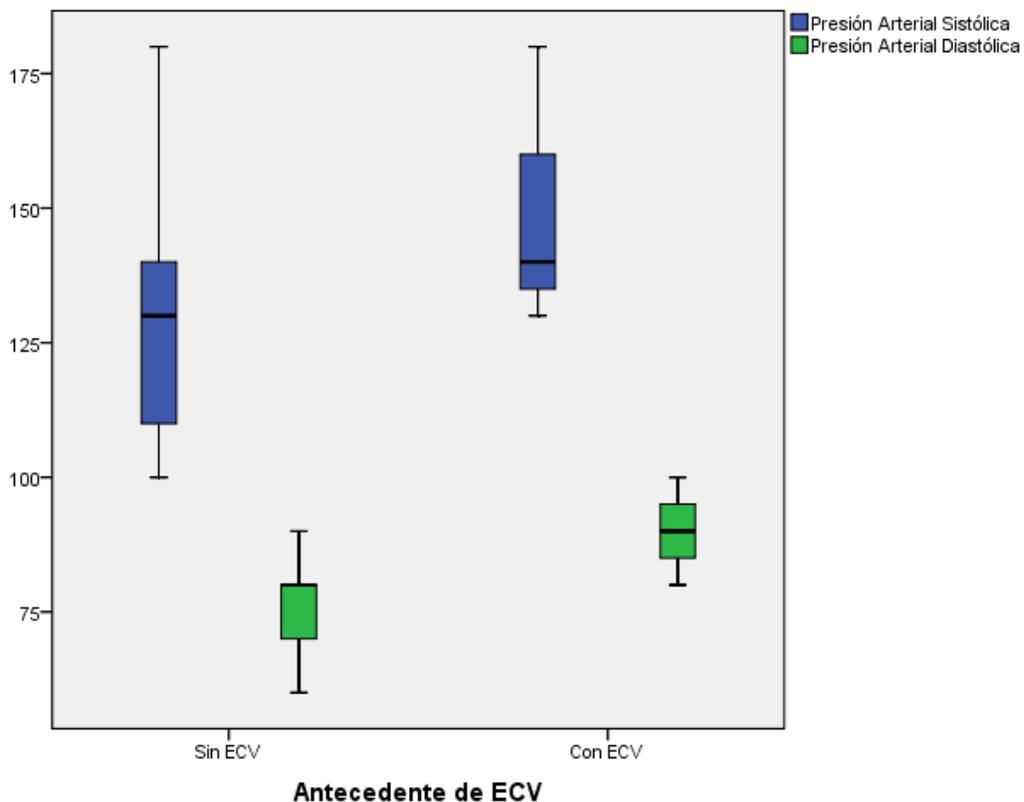
|| Diagrama de cajas en el cual se observa la relación entre complicaciones microvasculares y los niveles de microalbuminuria. El grupo de pacientes con complicaciones microvasculares presento una mediana de 50 mg/d vs. 20 mg/d en el grupo de pacientes sin complicaciones microvasculares con un valor p de 0.002.

Figura 2. Retinopatía y duración diabetes ¶¶



¶¶ Diagrama de cajas en el cual se observa la relación entre retinopatía y la duración de diabetes mellitus tipo 2. El grupo de pacientes con retinopatía presentó una mediana de 7 años vs. 3 años en el grupo de pacientes sin retinopatía, con un valor p de 0.026.

Figura 3. Evento cerebrovascular y presión arterial **



** Diagrama de cajas en el cual se observa la relación entre antecedente de EVC y los niveles de presión arterial sistólica y diastólica. Se observa una mediana de 77 mmhg vs 90 mmhg en presión diastólica; y una mediana de 127 mmhg vs 148 mmhg en presión sistólica, en los pacientes con evento cerebrovascular ausente vs. presente, respectivamente; con un valor p de 0.024 para presión diastólica y 0.008 para presión sistólica.

Referencias bibliográficas

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2011. *Diabetes Care* 2011; 34 (1): s11-s61
2. Lisa Nainggolan. Target HbA1c Levels Still the Subject of Much Debate, But Tailored Therapy Should Be the Aim. *Heartwire*. 2009
3. Mark Stolar. Glycemic Control and Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *Amjmed*. 2010; 123: S3–S11
4. Ravipati G, Aronow WS, et al. Association of Hemoglobin A1c Level With the Severity of Coronary Artery Disease in Patients With Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2006; 97: 968 –969
5. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141: 421–31
6. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–12
7. Selvin E, Wattanakit K. HbA1c and Peripheral Arterial Disease in Diabetes. *Diabetes Care* 29:877–882, 2006
8. Selvin E, Coresh J. Glycaemia (haemoglobin A1c) and incident ischaemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Lancet Neurol* 2005; 4: 821–26
9. Aronow WS, Ahn C, et al. Relation of Increased Hemoglobin A1c Levels to Severity of Peripheral Arterial Disease in Patients With Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1468 – 1469

10. Maa AM, Sullivan BR. Relationship of Hemoglobin A1C with the Presence and Severity of Retinopathy Upon Initial Screening of Type II Diabetes Mellitus. *Am J Ophthalmol* 2007;144: 456–457
11. Montori VM, Fernandez-Balsells M. Glycemic Control in Type 2 Diabetes: Time for an Evidence-Based About-Face?. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 803-808
12. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes* 2008; 26 (2): 77-82
13. Gross J, Azevedo M, et al. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Diabetes Care* 28:176–188, 2005
14. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* Apr 2005; 28 (4): 956-62
15. Aring AM, Jones DE, et al. Evaluation and Prevention of Diabetic Neuropathy. *Am Fam Physician* 2005; 71: 2123-8
16. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59
17. The ACCORD Study Group. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial: Design and Methods. *Am J Cardiol* 2007; 99: 21i-33i
18. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72
19. ADVANCE Management Committee. Study rationale and design of ADVANCE: Action in diabetes and vascular disease – preterax and diamicon MR controlled evaluation. *Diabetologia* 2001; 44: 1118-1120

20. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009; 360:129-139