

Capítulo 2: Control metabólico en diferentes estadios de la enfermedad renal crónica

Chapter 2: Metabolic control in different stages of chronic kidney disease

Alejandra Cicchitti¹, Bárbara Arinovich², Elisa Morales³, Inés Argerich⁴

¹ Médica especialista en Clínica Médica, especializada en Diabetes, Centro de Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario de Mendoza, Mendoza, Argentina

² Médica especialista en Medicina Interna y Nutrición, especializada en Diabetes, miembro titular de la Sociedad Argentina de Diabetes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Médica Clínica, especialista en Nefrología, certificada en Diabetes (Universidad Nacional de Cuyo, UNCuyo), miembro titular de la Sociedad Argentina de Nefrología, Mendoza, Argentina

⁴ Médica Diabetóloga, Hospital Perrupato, San Martín, Mendoza, Argentina

Autora responsable: Alejandra Cicchitti

E-mail: acicchitti@yahoo.com

Fecha de trabajo recibido: 20/3/24

Fecha de trabajo aceptado: 12/4/24

Conflictos de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (11-15)

¿Cómo controlar la glucemia en los pacientes con enfermedad renal crónica?

En la población con diabetes mellitus (DM) y enfermedad renal crónica (ERC), el control glucémico puede estar sujeto a condiciones que dificultan su cumplimiento, considerando que en etapas avanzadas de la ERC experimentan frecuentemente una mayor "variabilidad glucémica" (VG).

La evaluación metabólica medida por HbA1c^{1,2} se altera por condiciones asociadas con ERC (ver Tabla 3, Capítulo 1).

La evidencia sugiere que la albumina glicada (AG) sería un marcador glucémico y factor pronóstico superior a la fructosamina y la HbA1c en poblaciones en estadio (E)⁴⁻⁵ de ERC o en tratamiento de hemodiálisis (HD), no habiendo datos suficientes respecto de la utilidad de estos parámetros en estadios iniciales de ERC y en diálisis peritoneal (DP). Ante alteraciones del metabolismo de la albúmina (p. ej., proteinuria en rango nefrótico), los resultados deben interpretarse con cautela³.

Debido a las limitaciones mencionadas, se sigue utilizando la HbA1c como referente de control glucémico, siempre considerando dichas limitaciones.

El automonitoreo glucémico (AMG) se asocia a lecturas erróneas por la presencia de hipoxia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia o aumento de

la bilirrubina⁴. No permite detectar la presencia de hipoglucemias asintomáticas o nocturnas, y no provee información dinámica de las variaciones de los niveles de glucemia.

El monitoreo continuo de glucosa (MCG) en la ERC permite obtener nuevas métricas: tiempo en rango (TIR, *time in range*), tiempo en hiperglucemia (TAR, *time above range*), en hipoglucemia (TBR, *time below range*), VG y el indicador de gestión de glucosa (IMG), que son de utilidad en pacientes con ERC para quienes la confiabilidad de la HbA1c es baja. El IMG es un valor aproximado de HbA1c calculado a partir del nivel promedio de glucosa del MCG de los últimos 14 días⁵. Algunos de estos sistemas requieren calibración capilar. Hay factores que interfieren con las mediciones como anemia, hipoxia o administración de oxígeno, altos niveles de ácido úrico, y empleo de altas dosis de aspirina, paracetamol, o ácido ascórbico.

Las guías de recomendaciones en DM y ERC (KDIGO 2022)⁶ promueven el uso combinado de HbA1c con MCG, como base fundamental para el manejo de los pacientes con DM y ERC (Recomendación 1C).

KDIGO 2022 sugiere el uso de la HbA1c con las siguientes consideraciones:

- Frecuencia de medición de HbA1c (Tabla 1).

- El IMG derivado del MCG, una medida de glucosa en sangre promedio que se calcula a partir del MCG y se expresa en unidades de HbA1c (%), puede usarse cuando la HbA1c no concuerda con los datos del AMG, sin embargo, se deben esperar más estudios para confirmar su beneficio clínico, por ser estos pacientes excluidos de la mayoría de los estudios realizados hasta la actualidad.
- Usar solo la HbA1c como factor de buen o mal control metabólico para los pacientes con DM

no refleja la VG ni las hipoglucemias, características que afectan la calidad de vida de aquellos con DM y ERC. Sin embargo, no hay una clara ventaja en el uso del MCG o el AMG en pacientes con ERC en tratamiento con antidiabéticos con bajo riesgo de hipoglucemia⁵. Deben individualizarse los objetivos pre y posprandiales de acuerdo con el conocimiento del paciente y el régimen de tratamiento, sobre todo si incluye insulina.

Población		HbA1c	Confiabilidad	MCG
1	Alcanza objetivo	2 veces al año	Alta	Ocasionalmente útil
2	No alcanza objetivo o cambio en terapéutica	Trimestral		
3				
4	Diálisis	La frecuencia debe ser individualizada considerando las interferencias	Baja	Probablemente útil
5				
Trasplante (luego de 1 año de estabilidad)				

Adaptada de referencia 7.

MCG: monitoreo continuo de glucosa; ERC: enfermedad renal crónica.

Tabla 1: Frecuencia de medición de HbA1c.

¿A qué debemos llamar adecuado control metabólico?

La evidencia respecto de cuál es el nivel óptimo del control glucémico en los diferentes estadios (E) de ERC no es contundente. La elección de un objetivo glucémico adecuado (control intensivo o control moderado) debe individualizarse según las comorbilidades y el estado funcional del paciente, equilibrando el beneficio potencial de un mejor control glucémico con los riesgos de hipoglucemia, la presencia de enfermedades cardiovasculares, la esperanza de vida y el aumento de peso⁸.

KDIGO⁶ recomienda un objetivo individualizado de HbA1c 6,5% a <8,0% para pacientes con DM y ERC. Los objetivos glucémicos deben ser flexibles y adaptados a las características de cada paciente y sus condiciones de vida (Figura 1).

ADA⁹ recomienda un objetivo inicial de HbA1c <7% para reducir las complicaciones microvasculares en pacientes con DM1 y DM2 sin riesgo de hipoglucemia, y metas más altas (<8%) para pacientes con esperanza de vida limitada, en quienes los riesgos pueden superar los beneficios.

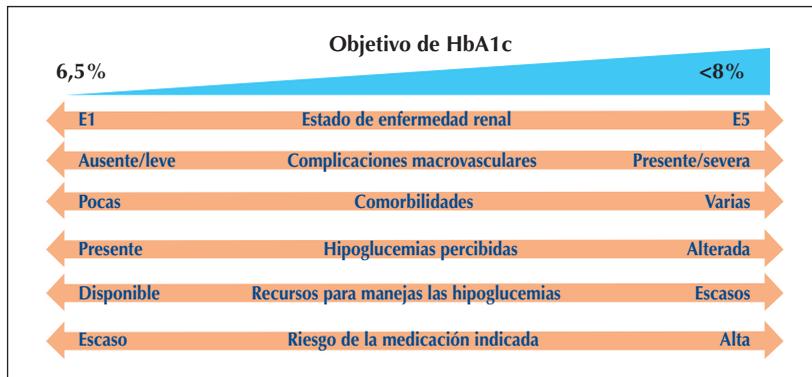
Para alcanzar un valor de HbA1c ≤7%, se requiere una glucosa en ayunas de 80 a 130 mg/dL y una glucosa posprandial de <180 mg/dL.

Las recomendaciones del Consenso Internacional de Tiempo en Rango¹⁰ incorpora los conceptos de TIR tiempo diario en objetivo deseado (70-180 mg/dl), TBR niveles de glucosa menores de 70 mg/dl y TAR cuando superan los 180 mg/dl. La población con ERC se considera grupo de pacientes de alto riesgo para la toma de decisiones.

Objetivos en MCG (Figura 2):

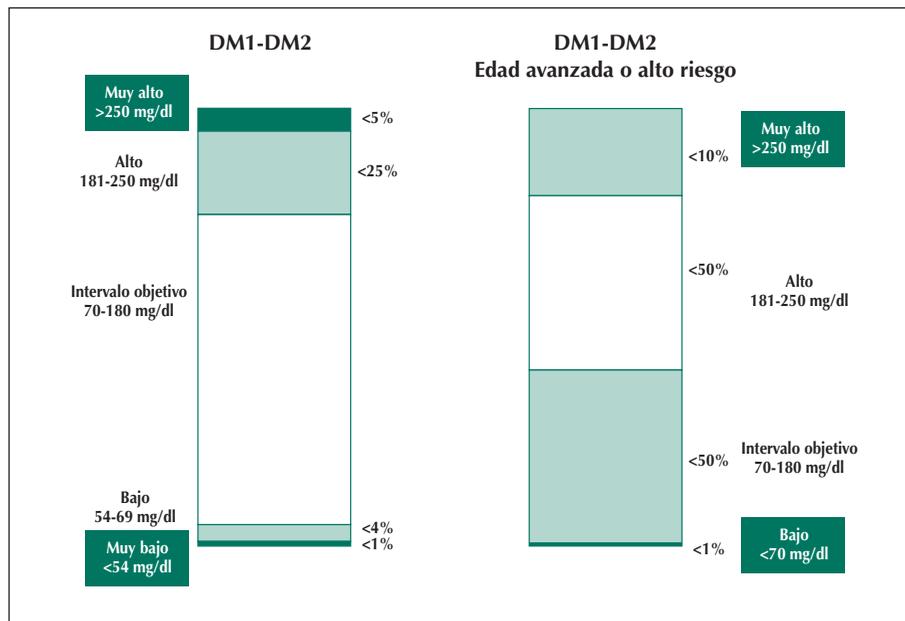
- Pacientes con FG <60 ml/min son más propensos a sufrir hipoglucemias por falla en la gluceogénesis renal, mayor vida media de los fármacos (insulina, sulfonilureas), malnutrición, alteración de las hormonas de contrarregulación¹, lo que se asocia al aumento de mortalidad (>riesgo arritmias cardíacas, ACV isquémico y muerte súbita). Varios estudios demuestran mayor morbilidad y mortalidad asociado a hipoglucemia¹¹.

- Estudios de morbimortalidad por hipoglucemia (Tabla 2).



Adaptada de referencia 6.
E5: estadio 5.

Figura 1: Factores para la toma de decisiones del objetivo de la HbA1c.



DM: diabetes mellitus.

Figura 2: Objetivos con las métricas en MCG.

Autor (año)	Población estudiada (país)	Definición de hipoglucemia	Objetivos	Resultados
Rhee et al. (2018)*	30.156 veteranos de EE.UU. con DM y ERC en transición a tratamiento sustitutivo (EE.UU.)	Hipoglucemia relacionada a internación en estadio ERC en transición a tratamiento sustitutivo	Mortalidad por todas las causas en estadio de transición a tratamiento sustitutivo	El aumento de la frecuencia de las hipoglucemias relacionado a internación en estadio ERC en transición a tratamiento sustitutivo se asoció con > mortalidad al año en estadio ERCA
Yu et al. (2014)**	46.135 pacientes con ERC, con y sin DM (Taiwán)	Hipoglucemia (coma hipoglucémica, hipoglucemia inespecífica y otras hipoglucemias)	Riesgo de mortalidad global, complicaciones CV (ACV, EC e IC)	Hipoglucemia (independiente de DM o no) se asoció a: ↑ 1,62 riesgo ACV ↑ 1,25 riesgo EC ↑ 1,49 riesgo IC ↑ 2,53 riesgo de mortalidad Episodios recurrentes de hipoglucemia (> 2v) ↑ 33 v de riesgo
Moen et al. (2009)***	243.222 pacientes con y sin DM+ con y sin ERC (EE.UU)	Glucemia <70 mg/dl Tres grupos de hipoglucemia: <50 mg/dl, 50,59 mg/dl, 60-69 mg/dl	Mortalidad 1 día posmedicación de la glucemia	Todos los valores de glucemia se asociaron a > mortalidad 1 día posterior al evento, más pronunciado en personas sin ERC

* Rhee CM, et al. Hypoglycemia-related hospitalizations and mortality among patients with diabetes transitioning to dialysis. Am J Kidney Dis 2018;72(5):701-710.

** Yu TM, et al. Increased risk of stroke in patients with chronic kidney disease after recurrent hypoglycemia. Neurology 2014;83(8):686-694.

*** Moen MF, et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4(6):1121-1127.

DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; ERCA: enfermedad renal crónica avanzada; CV: cardiovascular; ACV: accidente cerebrovascular; EC: enfermedad coronaria; IC: insuficiencia cardíaca.

Tabla 2: Estudios de morbimortalidad por hipoglucemia.

¿El control metabólico demostró prevenir la aparición de ERC?

Existe evidencia indiscutible que indica que optimizar el control metabólico en la DM permite reducir el riesgo de aparición o enlentecer la progresión de la ERC (nivel evidencia A).

El estudio UKPDS¹² en DM2, con 20 años de seguimiento (1977-1997), y el UKPDS 64 (5.097 pacientes) demostraron que tener DM2 incrementaba el riesgo de terapia de reemplazo renal 12 veces, así como la albuminuria persistente se asocia a un riesgo de 8 a 10 veces de progresar a ERC, y de 10 a 100 veces incremento de la mortalidad.

El DCCT¹³ (1983-1993) comprobó que la terapia intensiva (media HbA1c 7,2%) versus la terapia convencional (media HbA1c 9,0%) redujo notablemente los riesgos nefropatía (52%), y estas reducciones fueron estadísticamente asociadas a la diferencia en los niveles medios de HbA1c. En el seguimiento (EDIC 1994), los niveles medios de HbA1c en la rama intensiva versus la rama convencional convergieron (HbA1c 7,5-8%). Los efectos beneficiosos de la terapia intensiva sobre las complicaciones microvasculares persistieron. Las diferencias en las complicaciones durante el EDIC se atribuyeron a las diferencias en los niveles de HbA1c durante el DCCT. Estas observaciones dan lugar al concepto de memoria metabólica¹⁴.

Con hallazgos similares posteriores al UKPDS¹⁵ en el seguimiento a 44 años, se observó que el control intensivo de la glucemia, tanto con insulina como con sulfoniureas, determinó una disminución del 26% en las complicaciones microvasculares. Estos hallazgos refuerzan el planteo de la detección y el tratamiento intensivo de la DM2 lo más tempranamente posible.

¿Está medida demostró tratar la albuminuria?

Una revisión sistemática de Cochrane¹⁶ incluyó 11 estudios comparando objetivo de HbA1c <7% versus control estándar. La HbA1c <7% redujo el riesgo de aparición de albuminuria (cuatro estudios, 19.846 participantes): RR 0,82; IC 95%: 0,71 a 0,93; I²=61%, evidencia moderada). Igualmente, el control estricto redujo el riesgo de progresión de albuminuria (cinco estudios, 13.266 participantes): RR 0,59; IC 95%: 0,38 a 0,93; I²=75%, evidencia moderada).

En DCCT/EDIC a 30 años en pacientes con DM1 con objetivo de HbA1c <7%, el riesgo de

desarrollar albuminuria se redujo entre un 34 y 56% después de 9 años de seguimiento¹⁷. Tras una mediana de seguimiento de 22 años, el control glucémico intensivo se asoció a una reducción del riesgo del 50% de presentar TFGe por debajo de 60 ml/min/1,73m².

¿Esta medida demostró tratar la caída de la TFG?

El estudio ADVANCE-ON¹⁸, de seguimiento de 9,9 años, mostró que un control intensivo de la glucosa continúa protegiendo contra el desarrollo de la ERCA (E5, trasplante renal o muerte renal) en pacientes con DM2. Los más beneficiados fueron aquellos con función renal preservada, efectos intermedios en E1-2 y efectos menores en E3 o mayor al inicio del estudio.

En el estudio *Atherosclerosis Risk in Communities*¹⁹, que incluyó a 1.871 adultos con DM2 en su mayoría seguidos durante 11 años, hubo una relación gradual entre los niveles más altos de HbA1c e incidencia de ERC (definido como un TFGe <60 mL/min) independiente de otros factores de riesgo, incluso en ausencia de albuminuria y retinopatía. Sin embargo, un aumento significativo del riesgo para el desarrollo de la ERC solo fue evidente para los valores de HbA1c >7%.

¿Esta medida previene o trata las complicaciones cardiovasculares?

La mortalidad CV aumenta sostenidamente a medida que disminuye la TFGe, a partir de niveles de TFGe de 75mL/min/1,73 m². Incluso la insuficiencia renal subclínica se asocia a un aumento significativo de MACE y de hospitalización por IC; los estudios muestran un aumento progresivo del riesgo de dichos eventos cuando la RAC es superior a 10 mg/g²⁰.

En el estudio ACCORD, el control intensivo de la glucosa se asoció con mayores tasas de mortalidad CV y por todas las causas²¹. Un estudio de seguimiento de ACCORD sugirió que el exceso de mortalidad asociada al control intensivo fue predominante en pacientes con ERC (E 1-3). El riesgo de MACE fue 87% mayor en participantes con ERC en comparación con aquellos sin ERC (HR=1,87, IC 95%: 1,65-2,11)²². La frecuencia de hipoglucemia grave se asoció a mayor mortalidad CV y, a su vez, fue mayor en quienes tenían menor FG y/o mayor excreción de albúmina en orina²³.

Conclusiones

Los pacientes con DM y ERC presentan gran variabilidad glucémica. Si bien la HbA1c posee limitaciones, sigue siendo referente del control glucémico. El uso del AMG y el MCG se recomienda en asociación a la HbA1c considerando las características clínicas y de tratamiento de cada paciente. Si bien las normas de tratamiento actual en DM jerarquizan el riesgo CV, no debemos olvidar el objetivo de buen control metabólico individualizado, según la situación clínica del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Galindo RJ, Beck RW, Scioscia MF, Umpierrez GE, Tuttle KR. Glycemic monitoring and management in advanced chronic kidney disease. *Endocr Rev* 2020 Oct 1;41(5):756-74.
- de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, et al.; Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care* 1 December 2022; 45 (12):3075-3090.
- Rossing P. HbA1c and beyond. *Nephrol Dial Transpl* 2023 Jan 23;38(1):34-40.
- Erbach M, Freckmann G, Hinzmann R, Kulzer B, Ziegler R, Heinemann L, Schnell O. Interferences and limitations in blood glucose self-testing: an overview of the current knowledge. *J Diabetes Sci Technol* 2016 Aug 22;10(5):1161-8.
- Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, Brown AS, Heinemann L, Aleppo G, Ryan DB, Riddlesworth TD, Cefalu WT. Glucose management indicator (GMI): a new term for estimating A1C from continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2018 Nov;41(11):2275-2280.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2022 Nov;102(5S):S1-S127.
- Comendatore V, Curcio D, Facio ML, González A, Nacler E, Ortiz M, et al. Herramientas para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal diabética. En Alicia Elbert, editor. *Diabetes Mellitus y riñón: enfoque transdisciplinario*. 1º ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Journal 2022; 43-65.
- Ling J, Ng JKCC, Lau ESH, Ma RCW, Kong APS, Luk AOY, Kwok JSS, Szeto CC, Chan JCN, Chow E. Continuous glucose monitoring metrics in the assessment of glycemia in moderate-to-advanced CKD in diabetes. *Kidney Int Rep* 2022 Apr 6;7(6):1354-1363.
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA, on behalf of the American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes 2023. *Diabetes Care* 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S97-S110.
- Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019 Aug;42(8):1593-1603.
- Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Tuttle KR. Novel approaches to hypoglycemia and burnt-out diabetes in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2022 Jan 1;31(1):72-81.
- Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR; UKPDS GROUP. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003 Jan;63(1):225-32.
- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care*. 2016 May;39(5):686-93.
- Lachin JM, Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. Understanding metabolic memory: the prolonged influence of glycemia during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on future risks of complications during the study of the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). *Diabetes Care* 2021 Sep 21;44(10):2216-24.
- Holman RR. Clinical outcomes at 44 years: do the legacy effects persist? [Webinar]. Session: S22 UKPDS 44-Year Follow-up Symposium. Hybrid 58th EASD Annual Meeting. Disponible en: www.easd.org/media-centre/#!resources/ukpds-perspective-legacy-effects-and-44-year-follow-up-data.
- Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC, De Cosmo S, Pacilli A, Lamacchia O, Cignarelli M, Fioretto P, Vecchio M, Craig JC, Strippoli GF. Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Jun 8;6(6):CD010137.
- Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 2014;37(1):9-16.
- Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, Woodward M, Li Q, Cooper ME, Hamet P, Harrap S, Heller S, MacMahon S, Mancia G, Marre M, Matthews D, Neal B, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Zoungas S; ADVANCE-ON Collaborative Group. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care* 2016 May;39(5):694-700.
- Bash LD, Selvin E, Steffes M, Coresh J, Astor BC. Poor glycemic control in diabetes and the risk of incident chronic kidney disease even in the absence of albuminuria and retinopathy: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arch Intern Med* 2008 Dec 8;168(22):2440-7.
- Fontes-Carvalho R, Santos-Ferreira D, Raz I, Marx N, Ruschitzka F, Cosentino F. Protective effects of SGLT-2 inhibitors across the cardiorenal continuum: two faces of the same coin. *Eur J Prev Cardiol* 2022 Jul 20;29(9):1352-1360.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 Jun 12;358(24):2545-59.
- Papademetriou V, Lovato L, Doumas M, Nysten E, Mottl A, Cohen RM, Applegate WB, Puntakee Z, Yale JF, Cushman WC; ACCORD Study Group. Chronic kidney disease and intensive glycemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2015 Mar;87(3):649-59.
- Lipscombe L, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, MacCallum L, Shah BR, Simpson S, Senior PA; Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults: 2020 Update. *Can J Diabetes* 2020 Oct;44(7):575-591.