








## Revisión sistemática

# Brechas metodológicas en la determinación de hemoglobina y albúmina glicosilada en el diagnóstico y seguimiento de la nefropatía diabética

María Rivadeneira Arévalo <sup>1</sup>, Roberto Ponce <sup>2</sup>, María Robles Urgilez <sup>3</sup>,  
and Angela Bracho Mora  <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Carrera de Laboratorio Clínico, Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Ecuador

<sup>2</sup>Carrera de Laboratorio Clínico, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador

<sup>3</sup>Carrera de Medicina, Universidad de Guayaquil., Guayas, Ecuador

**Cómo citar:** Rivadeneira Arévalo M, Ponce R, Robles Urgilez M, Bracho Mora A. Brechas metodológicas en la determinación de hemoglobina y albúmina glicosilada en el diagnóstico y seguimiento de la nefropatía diabética. Rev. Colomb. Nefrol. 2024; 12(1), e817. <https://doi.org/10.22265/acnef.12.1.817>

## Resumen

**Contexto:** los biomarcadores son ampliamente empleados para monitorear complicaciones de diversas enfermedades crónico-degenerativas como la diabetes *mellitus* (DM) y también son parte de un campo de profundo dinamismo, en el cual ha habido importantes avances metodológicos y se han empleado nuevas técnicas analíticas para su determinación e interpretación. Las complicaciones renales relacionadas con DM representan un desafío en la práctica médica, debido a la elevada tasa de mortalidad que generan. Por su parte, la hemoglobina glicosilada (HbA1c) ha sido, por larga data, un biomarcador de gran importancia. En la actualidad, también se emplea la albúmina glicosilada (AG), sin embargo, existe divergencia en su uso.

**Objetivo:** se realizó una revisión sistemática, con el objetivo de evaluar los beneficios de ambos biomarcadores paraclínicos, instaurando criterios de inclusión para tal fin.

**Palabras clave:** diabetes *mellitus*, nefropatía, albúmina sérica glicosilada, hemoglobina glicosilada, glicosilación.

### Recibido:

23/Ene/2024

### Aceptado:

22/Oct/2024

### Publicado:

12/Feb/2025

✉ **Correspondencia:** Angela Bracho Mora, avenida Urbina y Che Guevara, Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Ecuador. Correo-e: [angelitab60@gmail.com](mailto:angelitab60@gmail.com)



**Metodología:** se establecieron los descriptores *MeSH* y, una vez realizada la búsqueda bibliográfica, se procedió a realizar el flujograma propuesto por la declaración *Prisma* y a sintetizar los principales hallazgos.

**Resultados:** se seleccionaron 15 manuscritos que mostraron que la AG es un parámetro emergente que puede determinar, con una mayor sensibilidad y especificidad, la progresión hacia los estadios más avanzados de la enfermedad renal y la mortalidad en pacientes diabéticos, aunque posee desventajas con respecto a la HbA1c, como la ausencia de un rango de referencia y la falta de su uso continuo en los laboratorios de rutina, debido a la metodología inherente.

**Conclusiones:** la HbA1c continúa siendo el biomarcador de mayor uso, sin embargo, debe promoverse el uso de la AG como una nueva herramienta de utilidad en el manejo de los pacientes diabéticos nefrópatas.

---

## Methodological gaps in the determination of hemoglobin and glycosylated albumin in the diagnosis and follow-up of diabetic nephropathy

---

### Abstract

**Background:** Biomarkers are widely used to monitor complications of various chronic degenerative diseases such as Diabetes Mellitus (DM), being a field of profound dynamism in which there have been important methodological advances and use of new analytical techniques for their determination and interpretation. Renal complications related to DM represent a challenge in medical practice, due to the high mortality rate they generate. Glycosylated hemoglobin (HbA1c) has long been a biomarker of great importance; currently, glycosylated albumin (GA) is also used; however, there is divergence in its use.

**Purpose:** A systematic review was carried out to evaluate the benefits of both paraclinical biomarkers, establishing inclusion criteria for this purpose.

**Methodology:** The MeSH descriptors were established, and once the literature search was performed, the flow chart proposed by PRISMA was used to synthesize the main findings.

**Results:** N=15 manuscripts were selected showing that GA is an emerging parameter that can determine with greater sensitivity and specificity the progression to more advanced stages of renal disease and mortality in diabetic patients; although, it has disadvantages with respect to HbA1c, such as the absence of a reference range and the lack of its continuous use in routine laboratories due to the inherent methodology.

**Conclusion:** HbA1c continues to be the most widely used biomarker; however, the use of GA should be promoted as a new useful tool in the management of nephropathic diabetic patients.

**Keywords:** Diabetes mellitus, Nephropathy, Glycosylated serum albumin, Glycosylated hemoglobin, Glycosylation.

---

### Introducción

Los biomarcadores constituyen herramientas relevantes en el diagnóstico y seguimiento de diversas patologías y se definen como moléculas que proceden de reacciones bioquímicas

durante los procesos fisiológicos o patológicos que pueden ser cuantificables. La determinación de estas biomoléculas reviste una gran importancia en el campo de la investigación, ya que permite obtener grados de asociación y correlación en algunas enfermedades, además, permite diagnosticar, monitorear y predecir la mejoría de algunas de ellas.

Los métodos analíticos para la determinación de los biomarcadores deben continuamente reevaluarse, pues, a medida que se obtienen nuevas y mejores tecnologías, tienden a aparecer otros indicadores que otorgan una mayor sensibilidad y especificidad para el manejo de una enfermedad. Por esta razón, se hace necesario comparar aquellos biomarcadores emergentes con aquellos que rutinariamente han sido utilizados (mejor conocidos como la prueba patrón de oro) [1, 2].

En este sentido, los biomarcadores se usan ampliamente en patologías metabólicas por su cronicidad y predicción en la aparición de complicaciones. En enfermedades como la diabetes *mellitus* (DM), son necesarios los biomarcadores para tener un mejor control y establecer medidas terapéuticas [3, 4]. La necesidad de indicadores nace con el fin de evitar la aparición de complicaciones, especialmente las renales, que son unas de las más comunes en la DM [5], como la enfermedad renal diabética (ERD), la cual constituye una de las causas más comunes de la enfermedad renal crónica (ERC) a nivel mundial. Entre el 30-40 % de los pacientes con DM llegarán a desarrollar ERC, con repercusión en la calidad de vida, aumentando significativamente la probabilidad de mortalidad [6]. Tradicionalmente en la práctica clínica, para el manejo de la DM y la ERD, se ha utilizado la detección de la glicemia plasmática y la hemoglobina glicosilada (HbA1c) [7]. Diversos estudios han demostrado que la HbA1c es un marcador para predecir la progresión hacia los estadios finales de la enfermedad renal o nefropatía diabética en la DM [8–11].

En la figura 1 se observa la formación de la HbA1c [12] y debe considerarse el hecho de que existen variantes de la hemoglobina a nivel mundial, lo que puede afectar la interpretación de los resultados (hemoglobinas S, C, E y D). Por otro lado, también puede existir glicación en otras cadenas de la hemoglobina, siendo estos el extremo N terminal de la cadena  $\alpha$  y los grupos amino  $\epsilon$  glicosilados de los residuos de lisina [13]. Esta determinación se puede medir en laboratorios clínicos mediante ensayo inmunturbidimétrico, ensayo enzimático, afinidad de boronato, HPLC de intercambio iónico o electroforesis capilar [14]. Por tanto, los niveles de HbA1c se definen como el producto de la relación entre la concentración de HbA1c y la concentración total de hemoglobina, considerando que deben estar entre un 4-6,5 % (de 3 a 13 mg/ml) para una persona en condiciones normales y, desde el punto de vista clínico, los valores pueden encontrarse entre 5 % y 20 % [15].



**Figura 1.** Formación de HbA1c, interpretación de resultados y determinación

**Nota:** la HbA1c se genera por una reacción espontánea entre la glucosa plasmática (PG) con los residuos de valina presentes en el extremo N-terminal, que forman parte de las cadenas  $\beta$  de la hemoglobina y que genera  $\beta$ -N-1-desoxifrufructosilo. La base química de esta reacción parte de una base de Schiff que luego se reordena mediante reacciones de Maillard, hasta convertirse en productos de Amadori [12].

**Fuente:** elaboración propia con la herramienta Biorender.

Este marcador se ha asociado con indicadores del estado inflamatorio como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6, así como con moléculas de disfunción endotelial como VCAM-1 y selectina-E. De la misma forma, la formación de HbA1c se ha correlacionado con la formación de productos avanzados de glicación (AGE), que potencian el proceso de la inflamación mediante la inducción de especies reactivas del oxígeno y nitrógeno (RNS y ROS) al liberar factores de crecimiento, citoquinas y moléculas de adhesión, descritas en la fisiopatología renal crónica [16]; sin embargo, se han descrito limitaciones, siendo una la incapacidad para medir cambios hiperglucémicos transitorios; así como utilizar la HbA1c en el contexto de la enfermedad renal por los mecanismos involucrados en la fisiopatología renal, incluyendo la falta de producción de eritropoyetina, causante de la anemia en la ERC [17]. De acuerdo con estas observaciones, expertos en el área han postulado nuevos biomarcadores, como la albúmina sérica glucosilada (AG), la fructosamina (FA) y el 1,5-anhidroglucitol (1,5-AHG), los cuales han demostrado que proporcionan información clínica importante y mucho más sensible al compararse con los de uso clásico [18].

La albúmina sérica es una proteína plasmática de 66,7 kDa, que consta de una sola cadena polipeptídica con 585 aminoácidos. La concentración sérica normal es de 3,5 a 5 g/dl, con una vida media de 14 a 20 días. Esta proteína sufre un proceso de glicación, como se describe en la HbA1c, generando la forma cuantificable de la AG. En este caso, el producto de Amadori

formado es la fructoselisina, una reacción entre la glucosa y la lisina, que puede ocurrir en 59 sitios de lisina presentes en la albúmina, sin embargo, la lisina 525 ha sido identificada como el sitio de glicación de albúmina más frecuente. El conjunto de ketaminas formado por glicación no enzimática de proteínas se denomina químicamente “fructosamina” y entre las fructosaminas séricas, la AG es el constituyente principal y representa aproximadamente el 80 % del total de glicaciones en plasma [19]. La AG se produce aproximadamente en ocho semanas, sin embargo, al considerar la vida útil de los eritrocitos, que es de aproximadamente 120 días, la HbA1c tarda unos cuatro meses en producirse por completo y durante el primer mes es que se genera [20].

Al igual que la HbA1c, la AG se puede medir mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (*HPLC*, según sus siglas en inglés) de intercambio iónico, cromatografía de afinidad con boronato, inmunoensayos (Elisa), mediante el método colorimétrico con ácido tiobarbitúrico y otros métodos enzimáticos que utilizan proteinasa y ketamina oxidasa. Una de las desventajas del *HPLC* es que no se encuentra disponible en los laboratorios de rutina, hecho contrario que ocurre en aquellos métodos empleados en la determinación de la HbA1c. Otra de las desventajas que representa esta técnica es que no cuenta con valores de referencia estandarizados. Hasta el momento, los métodos disponibles coinciden en que la proporción de AG en pacientes con DM aumenta de 2 a 5 veces en comparación con los pacientes normoglucémicos, lo que hace considerable este marcador [20]. Diversos autores han reportado, en pequeñas poblaciones, valores que podrían tomarse como referencia: Furusyo *et al.* [21] reportó un nivel de albúmina glicosilada  $\geq 15,5\%$  que era óptimo para predecir la diabetes, con una sensibilidad del 83,3 % y una especificidad del 83,3 %. Hwang *et al.* [22] registraron valores de AG  $>14,3\%$ , donde la AG combinada con la glucosa plasmática periférica dio como resultado una sensibilidad del 77,5 % y una especificidad del 89,9 %, para el diagnóstico de DM [22]. Ikezaki *et al.* demostraron, mediante curvas ROC, que los valores umbrales óptimos para el diagnóstico de DM en su población estudiada fueron del 15,2 % para la AG y del 5,9 % para HbA1c [23].

Por este motivo, se continúan realizando ensayos en pro de obtener resultados óptimos y comparar la precisión en la determinación de estos dos biomarcadores, principalmente en la diabetes, por lo cual, se hace necesario describir los aspectos relacionados a la comparación en la determinación de la HbA1c con la AG, en el contexto de la enfermedad renal como producto de la DM, en virtud de la utilidad clínica en la progresión de la enfermedad renal y en el seguimiento de los pacientes.

## Materiales y métodos

Se realizó una revisión con el propósito de sintetizar los resultados obtenidos en investigaciones primarias, con respecto a la determinación en laboratorios clínicos de Hb glicosilada y AG por diferentes metodologías. Se establecieron los descriptores *MeSH* en los repositorios de Pubmed, Elsevier, Scielo y Lilacs. Asimismo, se emplearon diferentes términos complementarios que permitieron la búsqueda independiente en la bibliografía de los artículos recuperados, con el propósito de verificar la existencia de artículos adicionales. Seguidamente, cada uno de los autores examinaron de manera independiente los títulos y resúmenes de todos los artículos identificados, a través de la estrategia de búsqueda.

Se tomaron en consideración aquellos artículos que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos, los cuales fueron:

1. Artículos de revistas indexadas, revisados por pares.
2. Artículos que evidenciaran la determinación de hemoglobina o albúmina glicosilada.
3. Artículos que evidenciaran la patología renal subsecuente a enfermedad crónica o metabólica.
4. Artículos que evidenciaran la importancia de estos biomarcadores.

Por otra parte, los criterios de exclusión fueron:

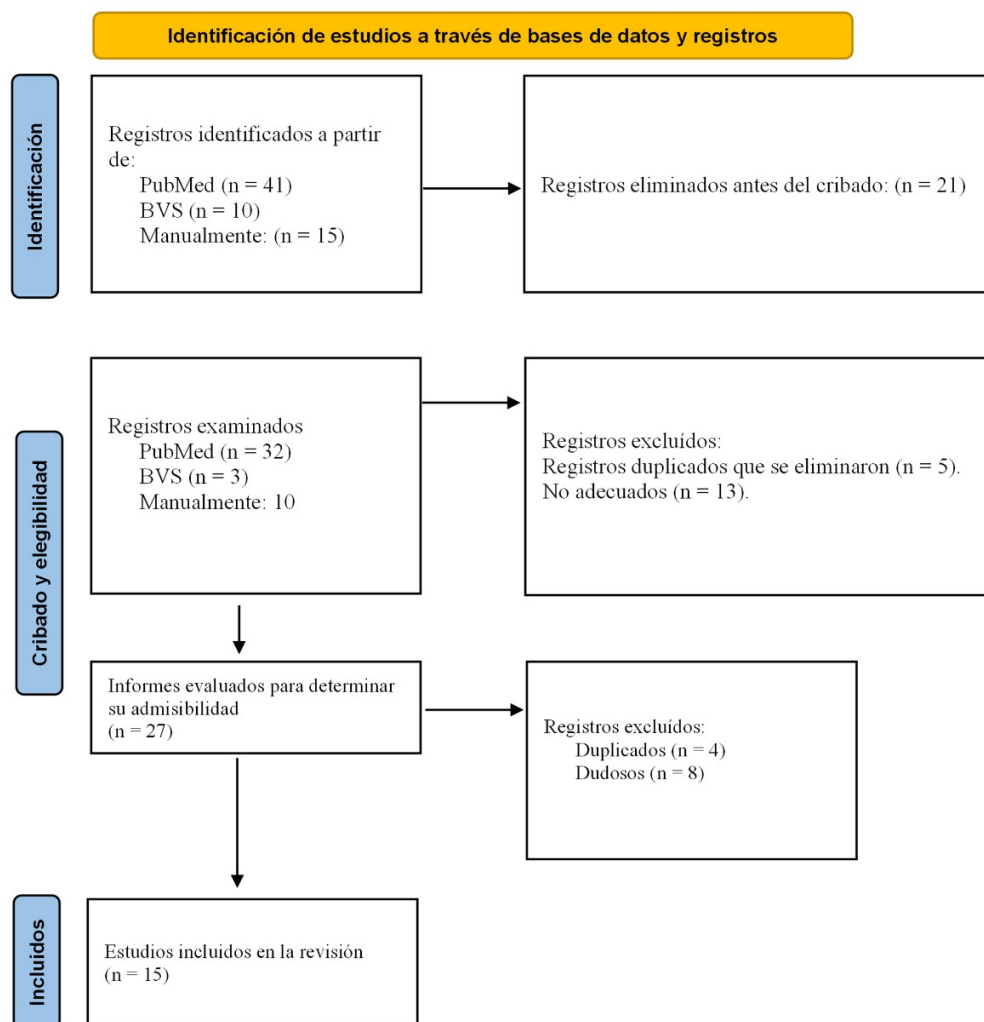
1. Artículos que no fueran concluyentes en sus resultados.
2. Artículos que no mostraran métodos diagnósticos adecuados o que no contaran con un control de calidad.

Una vez realizada la selección, se esquematizó mediante el flujograma propuesto en la declaración Prisma [17] y se describieron los resultados en una tabla para tal fin. No se aplicó ninguna prueba estadística, ya que el objetivo del presente estudio no pretendió llegar al análisis cuantitativo. Solo se muestran los datos principales de los manuscritos y el aporte de cada uno.

## Resultados

Se encontraron un total de 66 manuscritos, de acuerdo con la estrategia de búsqueda, en la cual se emplearon las siguientes palabras claves en los buscadores predeterminados, siendo considerados: ((Glycosylated Hemoglobin) OR (Glycated Hemoglobin A1c) OR (Glycosylated Hemoglobin A1c) OR (Hba1c) OR (Hb A1) AND (Albumin, Glycated Serum) OR (Glycosyl-Albumin) OR (Glycoalbumin) OR (Albumin, Glycosylated)).

Una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión, se consideró admitir 15 estudios según la metodología propuesta, obteniendo los datos que suministraban los estudios y el tipo de revista donde fueron publicados. La figura 2 se muestra un diagrama de flujo acorde con los lineamientos de la declaración Prisma (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis*) [24].



**Figura 2.** Flujograma de selección de manuscritos para la revisión sistemática

**Fuente:** [24].

## Comparación de herramientas

La monitorización de la glucosa sérica constituye un parámetro de importancia para prevenir complicaciones, mejorar la supervivencia y evitar complicaciones en pacientes con enfermedad renal diabética. Se han descrito asociaciones entre la variabilidad glucémica

y los indicadores bioquímicos sanguíneos, especialmente en los pacientes de hemodiálisis (HD) [25]. Es relevante definir técnicas con una mayor sensibilidad y especificidad, que permitan monitorear al paciente renal, con el propósito de adecuar el tratamiento y ajuste dietético que corresponden a los pilares establecidos en el manejo clínico [26].

Diversos autores han comparado el uso de la HbA1c con la AG en los diferentes grados y estadios de la enfermedad renal y su importancia radica en que ayudan a estimar el riesgo en la aparición de la ERC, considerando que el paciente curse con hiperglucemia [27, 28], como puede observarse en los resultados presentados en la tabla 1.

**Tabla 1.** Estudios que exponen la comparación de los biomarcadores HbA1c y AG en los diferentes estadios de la ERC en la DM

<b>Autores</b>	<b>Año</b>	<b>Título</b>	<b>Diseño</b>	<b>Conclusiones</b>
Inaba <i>et al.</i> [31]	2007	La AG es un mejor indicador glucémico que los valores de HbA1c en pacientes diabéticos en hemodiálisis: efecto de la anemia y la inyección de eritropoyetina	Estudio comparativo	El valor de la AG proporciona una medida significativamente mejor para estimar el control glucémico en la HD.
Yamada <i>et al.</i> [32]	2008	Asociación de la albúmina glicosilada, pero no de hemoglobina glicosilada con la calcificación vascular periférica en pacientes en hemodiálisis con DM	Estudio analítico con 49 pacientes en HD con diabetes tipo 2 (37 hombres y 12 mujeres).	Se sugiere utilizar la AG como un indicador del control glucémico para determinar el desarrollo de las calcificaciones vasculares periféricas en la HD.
Peacock <i>et al.</i> [35]	2008	Comparación de los niveles de albúmina glicosilada y hemoglobina A (1c) en sujetos diabéticos en hemodiálisis	Estudio comparativo con 307 sujetos diabéticos	En pacientes con DM que están en HD, los niveles de HbA1c subestiman significativamente el control glucémico.
Freedman <i>et al.</i> [39]	2010	Comparación de las concentraciones de albúmina glicosilada y hemoglobina A1c en sujetos diabéticos en diálisis peritoneal y hemodiálisis	Estudio analítico con 519 individuos con DM	La relación entre HbA1c y AG difiere en pacientes diabéticos con enfermedad renal terminal que realizan DP o HD en comparación con aquellos sin nefropatía.



Vos <i>et al.</i> [36]	2012	Evaluación de marcadores de control glucémico en pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica, mediante monitorización continua de glucosa	Estudio analítico en 25 pacientes	En la ND, el uso e interpretación de la AG demuestra ser de gran utilidad para el monitoreo de la glucemia.
Little <i>et al.</i> [28]	2013	Mediciones de la HbA1c en pacientes con falla renal crónica	Estudio comparativo	Se deben interpretar con cautela los resultados de la HbA1c en los pacientes con insuficiencia renal.
Sany <i>et al.</i> [33]	2013	Albúmina glicosilada versus hemoglobina glicosilada, como indicador glucémico en pacientes en hemodiálisis con diabetes <i>mellitus</i> : variables que influyen	Estudio de asociación con pacientes diabéticos en HD (n = 25)	La AG proporciona una medida significativamente mejor para estimar el control glucémico en pacientes con diabetes en HD.
Kim <i>et al.</i> [30]	2015	La AG es un marcador glicémico más preciso que la HbA1c en pacientes diabéticos con ERC en prediálisis	Estudio analítico con 146 pacientes con diabetes	La HbA1c subestimó significativamente el control glucémico, mientras que la AG reflejó con mayor precisión el control glucémico en pacientes diabéticos con ERC en prediálisis.
Kobayashi <i>et al.</i> [37]	2016	Albúmina glicosilada versus hemoglobina glicosilada como indicadores glucémicos en pacientes diabéticos que estaban en diálisis peritoneal	Estudio analítico en 20 pacientes	La AG proporciona una medida significativamente mejor para estimar el control glucémico que la HbA1c en pacientes con DP
Hoshino <i>et al.</i> [34]	2018	Albúmina glicosilada versus hemoglobina A1c y mortalidad en pacientes diabéticos en hemodiálisis: un estudio de cohorte	Estudio de cohorte con 84 282 pacientes con diabetes prevalente que estaban en hemodiálisis (HD)	Hubo una asociación lineal entre la AG y la mortalidad a un año. Existe, por tanto, una superioridad potencial de la AG sobre la HbA1c en la predicción de la mortalidad.

Abe <i>et al.</i> [38]	2019	Control glucémico y supervivencia en pacientes diabéticos en diálisis peritoneal: un estudio de cohorte a nivel nacional de dos años	Estudio asociativo en 1601 pacientes con diabetes prevalente que estaban en DP	Una AG $\geq$ 20,0 % parece estar asociada con una disminución de la supervivencia en pacientes diabéticos en DP.
Hanai <i>et al.</i> [40]	2020	Utilidad de la albúmina glucosilada como predictor de mortalidad en pacientes diabéticos en hemodiálisis crónica: un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico	Estudio de cohorte que contó con 841 pacientes diabéticos que estaban en HD	La AG puede ser útil en comparación con HbA1c para predecir la mortalidad por todas las causas y la mortalidad relacionada con ASCVD.
Hoshino <i>et al.</i> [41]	2020	Niveles de albúmina glucosilada y hemoglobina A1c, y mortalidad por causa específica según las condiciones de los pacientes en hemodiálisis con diabetes: un estudio de cohorte a nivel nacional de tres años	Estudio analítico de 40 417 pacientes con diabetes en diálisis	Los niveles de AG y HbA1c en pacientes en diálisis pueden diferir según el uso de agentes hipoglucemiantes, el estado nutricional y la presencia de cáncer.
Rooney <i>et al.</i> [29]	2022	Albúmina glicosilada y riesgo de mortalidad en adultos de la población estadounidense	Análisis prospectivo de 12 915 participantes	El uso de HbA1c y AG puede estar asociado con la mortalidad cardiovascular en la DM.
Kim <i>et al.</i> [27]	2022	La asociación de la AG y la HbA1c en adultos estadounidenses con ERC	Estudio analítico con 10 923 adultos	El uso de la AG junto con la HbA1c es predictor del desarrollo de ERC en pacientes diabéticos.

**Fuente:** elaboración propia.

Estas herramientas pueden contribuir a estimar el desenlace fatal del paciente. En un análisis prospectivo de 12 915 individuos, se utilizó la regresión de Cox para caracterizar las asociaciones de la AG y la HbA1c con la mortalidad por eventos cardiovasculares. Se encontró que tanto la AG y la HbA1c estaban altamente correlacionadas con los eventos cardiovasculares ( $r^2 = 0,76$ ). En un seguimiento que se les hizo a los individuos por 17 años, hubo 2818 muertes, de las cuales 652 fueron cardiovasculares. Además, fue evidenciado que los adultos que ya tenían DM diagnosticada y una AG  $\geq$  84 % tenían un mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa (riesgo relativo [HR, según sus siglas en inglés]:3,96) y

mortalidad cardiovascular (HR = 6,80). El análisis de la HbA1c mostró un comportamiento similar al de la AG [29].

En estadios más avanzados de la enfermedad renal, los biomarcadores ayudan a establecer la progresión hacia el deterioro clínico en la ERC avanzada. En un estudio con 146 pacientes con ERC en prediálisis y diabéticos, se midieron los valores de HbA1c, AG y glicemia. Las relaciones glucosa/HbA1c y AG/HbA1c fueron significativamente más altas en el grupo de pacientes con respecto al grupo control (pacientes diabéticos sin ERC). En este mismo sentido, la TFGe se correlacionó negativamente con el valor de la glucosa/HbA1c ( $r^2 = -0,343$ ,  $p = 0,001$ ) y con el cociente AG/HbA1c ( $r^2 = -0,499$ ,  $p < 0,001$ ). Este estudio concluyó que, en el grupo control, la TFGe no afectó directamente a la HbA1c ni a la AG, mientras que en el grupo de pacientes sí afectó directamente [30].

Se ha demostrado que estas mediciones ayudan a corregir las alteraciones que ocurren en la fisiopatología del metabolismo del hierro y el riñón. En un grupo de pacientes diabéticos con ERC que se encontraban en HD, se evaluó la importancia que tiene el uso de la AG comparando el valor de la glucemia medida esporádicamente (GME) y la HbA1c. Los pacientes mostraron un incremento del 51,5 % en el valor de la GME, un 31,6 % en el valor de la AG y un 17,7 % de la HbA1c, cuando se fue contrastado con valores en pacientes que estaban en hemodiálisis sin diabetes. Se evidenció también una correlación negativa significativa entre la AG y la albúmina sérica ( $r = -0,131$ ,  $p = 0,002$ ) en HD, mientras que la HbA1c se correlacionó de forma positiva con la hemoglobina en aquellos pacientes que estaba recibiendo eritropoyetina ( $r = 0,090$ ,  $p = 0,036$ ) [31].

En un grupo de pacientes diabéticos que recibían HD, se quería establecer la importancia de la AG como un marcador útil de la calcificación vascular periférica, en comparación con la HbA1c. Los análisis de regresión múltiple mostraron que el tiempo en la duración de la HD, como la cuantificación de la AG, se asociaron significativamente con la presencia de calcificación vascular periférica; en cambio, con la HbA1c se observó una asociación significativa [32]. En otro grupo de pacientes diabéticos en HD se cuantificó la AG en comparación con la GME y la HbA1c, como indicador del estado de control glucémico. En pacientes diabéticos en HD, las medias de PG, AG y HbA1c fueron  $192,9 \pm 23$  mg/dl,  $278,8 \pm 43$   $\mu$ mol/l y  $5,9 + 0,5$  %, siendo superiores en un 43,9 %, 67,04 % y 18 %, respectivamente, en comparación con pacientes en HD sin diabetes. Además, los niveles de HbA1c fueron significativamente más bajos que los valores simultáneos de GME y AG en estos pacientes, en comparación con los tres parámetros en la muestra que tenía diabetes sin disfunción renal. Incluso, se encontró una correlación negativa significativa entre la AG y la albúmina sérica ( $r^2$

= 0,21,  $p < 0,05$ ) en pacientes diabéticos en HD, mientras que la HbA1c se correlacionó positiva y negativamente con la hemoglobina ( $r^2 = 0,11$ ,  $p < 0,01$ ) y la dosis semanal de inyección de eritropoyetina ( $r^2 = -0,19$ ,  $P < 0,01$ ), respectivamente. El análisis de regresión múltiple demostró que la hemoglobina, además de PG, surgió como un factor independiente asociado con HbA1c en pacientes con diabetes en HD, mientras que PG, el índice de masa corporal y la albúmina fueron factores independientes asociados con AG [33].

Otro estudio examinó la diferencia de la AG y la HbA1c en la mortalidad a un año, donde se evaluó a 84 282 pacientes con DM que estaban en HD de mantenimiento. Se halló que la mortalidad en un año fue más baja en los pacientes diabéticos en HD que tenían niveles de AG de 15,6 % a 18,2 % y niveles de HbA1c de 5,8 % a 6,3 %. Los *HR* (riesgos relativos) ajustados fueron significativamente mayores en pacientes con una  $AG \geq 22,9\%$ . Esta tendencia se aplanó en pacientes de edad avanzada, aquellos con hemoglobina más alta o aquellos con enfermedad cardiovascular previa. Se observó también una asociación lineal entre la AG y la mortalidad a un año, con la mortalidad más baja en AG, sugiriendo la capacidad potencial de la AG sobre la HbA1c en la predicción de la mortalidad [34]. De igual modo, en un estudio que buscó relacionar la sobrevivencia de 307 sujetos diabéticos con los valores de la AG y la HbA1c séricos, se observó que las concentraciones séricas medias de glucosa y AG fueron significativamente mayores, mientras que la HbA1c tendía a ser menor. La relación entre AG y HbA1c aumentó significativamente en los pacientes en HD, en comparación con los controles. Al usar modelos multivariados, el estado de HD afectó significativamente los niveles de HbA1c sin un efecto significativo sobre la AG y se concluyó que, en pacientes diabéticos en HD, la HbA1c subestima significativamente el control glucémico, mientras que la AG refleja este control con mayor precisión [35].

En la nefropatía diabética (ND) se estimaron los valores de la HbA1c, la AG y la GME para el monitoreo continuo de glucosa en 25 sujetos con ND, comparándolos con 25 sujetos con diabetes sin nefropatía (DSN). Se encontró, que la AG tuvo una correlación positiva con la glucemia en pacientes con ( $r^2 = 0,54$ ,  $p < 0,05$ ) y sin ERC ( $r = 0,49$ ,  $p < 0,05$ ), mientras que la HbA1c se halló significativamente más baja en pacientes con ERC. Por otro lado, la relación AG/HbA1c fue significativamente mayor en los pacientes diabéticos con ERC ( $2,5 \pm 0,4$ ,  $p < 0,05$ ) comparado con el grupo general ( $2,2 \pm 0,4$ ,  $P < 0,05$ ) [36].

En el caso de pacientes en diálisis peritoneal (DP), se evaluó la diferencia de los marcadores. Un estudio cuantificó la glucosa plasmática posprandial y los niveles de HbA1c, AG y albúmina sérica durante seis meses. Los investigadores hallaron una correlación positiva significativa entre la glicemia con los niveles de AG, y el análisis de regresión múltiple

identificó que la AG actúa como el único factor independiente asociado con el GP (glucosa postprandial) en pacientes con DP [37]. Estos análisis concluyen que, en los pacientes que tienen ND o en DP, la AG es un excelente marcador para el control del metabolismo de la glucosa.

Otro estudio en pacientes con diabetes en DP estudió la asociación de la AG con la mortalidad. Se incluyó a 1601 pacientes con DM que estaban en DP, con un seguimiento de dos años. A 1282 se les midió la HbA1c y a 725 se les midió la AG. No se encontró una asociación entre los niveles de HbA1c y los *HR* de muerte. Por el contrario, los *HR* ajustados de muerte por todas las causas estuvieron asociados con un mayor porcentaje de AG (20,0-21,9 % [4,36 (1,10-17,0)] % y  $\geq 22$  % [4,10 (1,20-14,0)]). En el grupo de la AG, fue encontrado que una AG  $\geq 20,0$  % se asoció significativamente con una tasa de mortalidad más alta, en comparación con la AG de referencia. Determinando, que una AG  $\geq 20$  % parece estar asociada con una disminución de la supervivencia en pacientes diabéticos en DP [38].

Al comparar la HbA1c y la AG en pacientes diabéticos, el porcentaje de AG fue mayor en pacientes con HD y DP comparado con los controles, con diferencia estadística ( $p < 0,020$ ). En contraste, la HbA1c fue menor en los pacientes con HD y DP cuando se comparó con los controles. Una observación importante en este estudio fue que la relación de la glucosa/HbA1c fue diferente entre pacientes en diálisis (HD y DP) y los pacientes de los controles ( $p < 0,0001$  HD frente a controles,  $p = 0,002$  DP frente a controles), mientras que la relación glucosa/AG fue similar entre los grupos ( $p = 0,96$  HD frente a controles,  $p = 0,64$  PD frente a controles). Este estudio concluyó que la relación entre HbA1c y AG difiere en pacientes diabéticos con enfermedad renal terminal que realizan DP o HD en comparación con aquellos sin nefropatía [39].

También se observó que comparar estas herramientas permite predecir la mortalidad en pacientes diabéticos en hemodiálisis crónica. Un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico de 841 pacientes japoneses en HD crónica con diabetes, evaluó los índices de riesgo de la AG y la HbA1c. Después de 3,1 años de seguimiento, hubo 184 casos fallecidos, de los cuales 30 y 154 resultaron de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (*ASCVD*, según sus siglas en inglés) y no-*ASCVD*, respectivamente. El índice de riesgo para un aumento del 1 % en la AG fue de 1,033 ( $p = 0,017$ ) para la mortalidad por todas las causas. Este estudio concluyó que la AG fue un predictor significativo de mortalidad relacionada con *ASCVD* en los tres modelos anteriores, pero no lo fue para la mortalidad no relacionada con *ASCVD*. Los niveles más altos de HbA1c solo se asociaron con la mortalidad relacionada con *ASCVD* cuando la HbA1c se trató como una variable dependiente del tiempo. Se sugiere, por tanto, que la AG puede ser útil en comparación con HbA1c para predecir la mortalidad por todas las causas [40].

## Discusión

La designación de la ND describe el desarrollo de ERC y ND. La patogénesis de este proceso generalmente se conceptualiza como el producto de una exposición prolongada a los efectos tóxicos de la hiperglucemia, pero es probable que este proceso sea representativo de varios procesos patogénicos comparables y competitivos (por ejemplo, daño renal hipertensivo simultáneo), con el deterioro progresivo de la función renal y subsecuente ERC [42, 43]. Tradicionalmente, se ha empleado la HbA1C como el método o marcador de laboratorio para monitorear el control glicémico de los pacientes con ND, utilizando como un mal pronóstico resultados  $>7\%$ . Sin embargo, la evidencia clínica ha demostrado que este biomarcador no siempre es un índice ideal del control de la glicemia [44].

Delante de este escenario, se ha buscado emplear otros biomarcadores que ayuden a predecir mejor la progresión de las complicaciones renales, en este grupo de moléculas que han contribuido a revelar estos parámetros, se encuentran las fructosaminas, las cuales reflejan mejor los estados de hiperglicemia cuando existen trastornos con metabolismo anormal de la hemoglobina. La fructosamina representa todas las proteínas glucosiladas séricas que se han convertido en cetoaminas estables, siendo una de ellas la AG. La fructosamina no se ve influenciada por la anemia o la variante de hemoglobina. Además, el recambio metabólico de la albúmina sérica, que representa una gran proporción de las proteínas séricas, es más rápido que el de la hemoglobina [45].

En comparación con la HbA1c, la AG tiene una mayor predicción en la estimación de progresión hacia las complicaciones renales, mayor tasa de mortalidad y de otras complicaciones como desnutrición y alteraciones cardiovasculares. La revisión sistemática y el metaanálisis de Gan *et al.* mostró valores que indicaban que la AG fue superior a la HbA1c para evaluar el control de la glucosa en sangre en pacientes diabéticos con ERC avanzada [46]. De hecho, ya se había encontrado una relación significativa de la AG/HbA1c con la mortalidad a tres años, especialmente por origen infeccioso y cardiovascular, en pacientes con DM en diálisis [47].

Por su parte, otra revisión sistemática evidenció que la AG y la HbA1c se asociaban de manera similar con la glucemia y que podían usarse como indicadores del control glucémico. La AG se asoció directamente con el riesgo de mortalidad en pacientes con DM sometidos a diálisis, mostrando una asociación positiva con complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes y ERC temprana. Esta revisión sistemática concluyó que la AG puede ser un marcador alternativo de control glucémico cuando están presentes condiciones que afectan la HbA1c y puede ser un biomarcador prometedor para el manejo de pacientes con DM, con y sin ERC [48].

De la misma forma un metaanálisis que incluyó a 25 932 pacientes en HD encontró que los niveles más altos de AG se asociaron con el riesgo de mortalidad por todas las causas en pacientes en diálisis con DM, independientemente del tipo de diálisis, mientras que los niveles más altos de GA no se asociaron con la mortalidad o con eventos cardiovasculares (mortales y no mortales) en pacientes HD con DM. En este sentido, este estudio sugiere que la AG sérica predice el riesgo de mortalidad por todas las causas en pacientes con DM en diálisis, sin embargo, no se alcanzó una significancia estadística debido al tamaño muestral [49].

Al igual que la HbA1c, los niveles de AG también podrían estar influenciados por factores asociados con el recambio de albúmina y podrían no predecir adecuadamente el control glucémico en pacientes con etapas tempranas de ERC sin diálisis. De hecho, se ha demostrado que los individuos con ERC, típicamente con albuminuria manifiesta, tienen valores de AG que son más bajos en relación con los niveles de FPG, debido al aumento del metabolismo de la albúmina [50]. Si bien, los niveles de AG no se ven afectados por condiciones como anemia, ERC, embarazo o por variantes de la hemoglobina, pueden encontrarse niveles anormalmente bajos en algunas condiciones como el hipertiroidismo o el síndrome nefrótico, mientras que en la cirrosis hepática pueden producirse niveles altos de AG e hipotiroidismo. También en pacientes obesos o con hiperuricemia y fumadores, los niveles de AG deben compararse y corroborarse previamente con los niveles de glucosa plasmática [51].

Diferentes autores han descrito que el uso de biomarcadores en la DM es sin duda un tema de interés y existe una necesidad apremiante de biomarcadores válidos. Es bien sabido que, en términos de riesgo cardiovascular, la glucosa en sangre posprandial puede ser un factor de riesgo mayor que la glucosa en ayunas. Dado que la albúmina es muy sensible a la glicación, la AG está cobrando las posibilidades de ser un indicador válido de las fluctuaciones de la glucemia posprandial, permitiendo identificar cambios que no son fácilmente detectables con la monitorización puntual de la glucemia, a menos de que se realice de forma continua, o con la HbA1c, que es menos sensible a la glicación generada por picos glucémicos repentinos y de corta duración [52].

Así, para aprovechar las ventajas del uso de la AG sobre la HbA1c en el manejo clínico de pacientes diabéticos con ERC, se deben establecer directrices para el uso de la AG en la monitorización de la glucosa, crear rangos óptimos de la AG en diferentes poblaciones étnicas, las correspondientes concentraciones promedio de glucosa, la estandarización de ensayos, el desempeño en la predicción del riesgo de complicaciones y el análisis de costo-beneficio; sin embargo, no se desestima que en los estudios intervencionistas se podría utilizar la AG como diana terapéutica o marcador para mejorar el pronóstico en pacientes con ERC, con o sin dia-

betes [53]. En virtud de los datos obtenidos y resaltando las ventajas que dejan de manifiesta la importancia clínica de estos marcadores, se concluye que la HbA1c continúa siendo el biomarcador de mayor uso, sin embargo, es necesario promover el uso de la AG como una nueva herramienta de utilidad en el manejo, el seguimiento y la prevención de complicaciones en los pacientes diabéticos nefrópatas.

### **Contribución de los autores**

María Rivadeneira Arévalo: conceptualización, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Roberto Arnaldo Ponce Pincay: curaduría de datos, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); María Robles Urgilez: curaduría de datos, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Angela Bracho Mora: : curaduría de datos, análisis formal, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección).

### **Declaración de fuentes de financiación**

Los autores declaran que el trabajo no recibió ningún tipo de financiación.

### **Conflictos de interés**

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

### **Implicaciones éticas**

Los autores no tienen asuntos éticos por declarar en la escritura o publicación de este artículo de revisión.

### **Referencias**

- [1] Pletcher MJ, Pignone M. Evaluating the clinical utility of a biomarker: a review of methods for estimating health impact. *Circulation*. 2011;123(10):1116-24. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.943860> ↑Ver página 3
- [2] Bernhardt AM, Tiedt S, Teupser D, Dichgans M, Meyer B, Gempt J, *et al.* A unified classification approach rating clinical utility of protein biomarkers across neurologic diseases. *EBioMedicine*. 2023;89:104456. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104456> ↑Ver página 3



- [3] Dorcely B, Katz K, Jagannathan R, Chiang SS, Oluwadare B, Goldberg IJ, *et al.* Novel biomarkers for prediabetes, diabetes, and associated complications. *Diabetes, Metab Syndr Obes.* 2017;10:345-61. <https://doi.org/10.2147/dms0.S100074> ↑Ver página 3
- [4] Long J, Yang Z, Wang L, Han Y, Peng C, Yan C, *et al.* Metabolite biomarkers of type 2 diabetes mellitus and pre-diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2020;20:174. <https://doi.org/10.1186/s12902-020-00653-x> ↑Ver página 3
- [5] Min TZ, Stephens MW, Kumar P, Chudleigh RA. Renal complications of diabetes. *Br Med Bull.* 2012;104(1):113-27. <https://doi.org/10.1093/bmb/lds030> ↑Ver página 3
- [6] Bonner R, Albajrami O, Hudspeth J, Upadhyay A. Diabetic kidney disease. *Prim Care.* 2020;47(4):645-59. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2020.08.004> ↑Ver página 3
- [7] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, *et al.* Classification and diagnosis of diabetes: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(supl. 1):S19-40. <https://doi.org/10.2337/dc23-S002> ↑Ver página 3
- [8] Hung CC, Zhen YY, Niu SW, Lin KD, Lin HY, Lee JJ, *et al.* Predictive value of HbA1c and metabolic syndrome for renal outcome in non-diabetic CKD stage 1-4 patients. *Biomedicines.* 2022;10(8):1858 <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081858> ↑Ver página 3
- [9] Kuo IC, Lin HY, Niu SW, Hwang DY, Lee JJ, Tsai JC, *et al.* Glycated hemoglobin and outcomes in patients with advanced diabetic chronic kidney disease. *Sci Rep.* 2016;6:20028 <https://doi.org/10.1038/srep20028> ↑Ver página 3
- [10] Habte-Asres HH, Murrells T, Nitsch D, Wheeler DC, Forbes A. Glycaemic variability and progression of chronic kidney disease in people with diabetes and comorbid kidney disease: retrospective cohort study, *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;193:110117. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.110117> ↑Ver página 3
- [11] Habte-Asres HL, Wheeler D, Forbes R. The association between glycaemic variability and progression of chronic kidney disease: a systematic review. *SN Compr Clin Med.* 2022;4:102. <https://doi.org/10.1007/s42399-022-01182-5> ↑Ver página 3
- [12] Pohanka M. Glycated hemoglobin and methods for its point of care testing, *Biosensors.* 2021;11(3):70. <https://doi.org/10.3390/bios11030070> ↑Ver página 3, 4
- [13] Little R, Roberts WL. A review of variant hemoglobins interfering with hemoglobin A1c measurement. *J Diabetes Sci Technol.* 2009;3(3):446-51. <https://doi.org/10.1177/193229680900300307> ↑Ver página 3

- [14] Rhea JM, Molinaro R. Pathology consultation on HbA1c methods and interferences, *Am J Clin Pathol.* 2014;141(1):5-16. <https://doi.org/10.1309/ajcpq23gttmlaevl> ↑Ver página 3
- [15] Zhan Z, Li Y, Zhao Y, Zhang H, Wang Z, Fu B, *et al.* A review of electrochemical sensors for the detection of glycated hemoglobin. *Biosensors.* 2022;12(4):221. <https://doi.org/10.3390/bios12040221> ↑Ver página 3
- [16] Rahbar S. The discovery of glycated hemoglobin: a major event in the study of nonenzymatic chemistry in biological systems. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1043:9-19. <https://doi.org/10.1196/annals.1333.002> ↑Ver página 4
- [17] Schnell O, Crocker JB, Weng J. Impact of HbA1c testing at point of care on diabetes management. *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11(3):611-7. <https://doi.org/10.1177/1932296816678263> ↑Ver página 4, 6
- [18] Ortiz-Martínez M, González-González M, Martagón AJ, Hlavinka V, Willson RC, Rito-Palomares M. Recent developments in biomarkers for diagnosis and screening of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep.* 2022;22(3):95-115. <https://doi.org/10.1007/s11892-022-01453-4> ↑Ver página 4
- [19] Ferrario L, Schettini F, Avogaro A, Bellia C, Bertuzzi F, Bonetti G, *et al.* Glycated albumin for glycemic control in T2DM population: a multi-dimensional evaluation. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2021;13:453-64. <https://doi.org/10.2147/ceor.S304868> ↑Ver página 5
- [20] Correa Freitas PA, Rozales Ehlert L, Lins Camargo J. Glycated albumin: a potential biomarker in diabetes. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61(3):296-304. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000272> ↑Ver página 5
- [21] Furusyo N, Koga T, Ai M, Otokozaawa S, Kohzuma T, Ikezaki H, *et al.* Utility of glyca- ted albumin for the diagnosis of diabetes mellitus in a Japanese population study: results from the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS). *Diabetologia.* 2011;54(12):3028-36. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2310-6> ↑Ver página 5
- [22] Hwang YC, Jung CH, Ahn HY, Jeon WS, Jin SM, Woo JT, *et al.* Optimal glycated albumin cutoff value to diagnose diabetes in Korean adults: a retrospective study based on the oral glucose tolerance test. *Clinica Chim Acta.* 2014;437:1-5. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.06.027> ↑Ver página 5

- [23] Ikezaki H, Furusyo N, Ihara T, Hayashi T, Ura K, Hiramane S, *et al.* Glycated albumin as a diagnostic tool for diabetes in a general Japanese population. *Metabolism*. 2015;64(6):698-705. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.03.003> ↑Ver página 5
- [24] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71> ↑Ver página 7
- [25] He R, Xuan Y, Zhu L, Pang S, Qin L, Tian J, *et al.* Low blood glucose index associated with cardiovascular events in diabetic hemodialysis patients. *Blood Purif*. 2023;52(9):824-34. <https://doi.org/10.1159/000531964> ↑Ver página 8
- [26] Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, *et al.* KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(suppl. 1):S1-107. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.006> ↑Ver página 8
- [27] Kim H, Tang O, Rebholz CM, Grams ME, Coresh J, Christenson RH, *et al.* Associations of glycated albumin and HbA1c with chronic kidney disease in US adults. *J Appl Lab Med*. 2022;7(4):842-53. <https://doi.org/10.1093/jalm/jfac006> ↑Ver página 8, 10
- [28] Little RR, Rohlfing CL, Tennill AL, Hanson SE, Connolly S, Higgins T, *et al.* Measurement of Hba1C in patients with chronic renal failure. *Clin Chim Acta*. 2013;418:73-6. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.12.022> ↑Ver página 8, 9
- [29] Rooney MR, Daya N, Tang O, McEvoy JW, Coresh J, Christenson RH, *et al.* Glycated albumin and risk of mortality in the US adult population, *clinical chemistry*. 2022;68(3):422-30. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvab232> ↑Ver página 10, 11
- [30] Kim IY, Kim MJ, Lee DW, Lee SB, Rhee H, Song SH, *et al.* Glycated albumin is a more accurate glycaemic indicator than haemoglobin A(1c) in diabetic patients with pre-dialysis chronic kidney disease. *Nephrology*. 2015;20(10):715-20. <https://doi.org/10.1111/nep.12508> ↑Ver página 9, 11
- [31] Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, Yamada S, Imanishi Y, Tabata T, *et al.* Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: effect of anemia and erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(3):896-903. <https://doi.org/10.1681/asn.2006070772> ↑Ver página 8, 11
- [32] Yamada S, Inaba M, Shidara K, Okada S, Emoto M, Ishimura E, *et al.* Association of glycated albumin, but not glycated hemoglobin, with peripheral vascular calcification in hemo-

- dialysis patients with type 2 diabetes. *Life Sci.* 2008;83(13-14):516-9. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2008.08.001> ↑Ver página 8, 11
- [33] Sany D, Elshahawy Y, Anwar W. Glycated albumin versus glycated hemoglobin as glycemic indicator in hemodialysis patients with diabetes mellitus: variables that influence. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2013;24(2):260-73. ↑Ver página 9, 12
- [34] Hoshino J, Hamano T, Abe MI, Hasegawa T, Wada A, Ubara Y, *et al.* Glycated albumin versus hemoglobin A1c and mortality in diabetic hemodialysis patients: a cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(7):1150-8. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy014> ↑Ver página 9, 12
- [35] Peacock TP, Shihabi ZK, Bleyer AJ, Dolbare EL, Byers JR, Knovich MA, *et al.* Comparison of glycated albumin and hemoglobin A(1c) levels in diabetic subjects on hemodialysis. *Kidney Int.* 2008;73(9):1062-8. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.25> ↑Ver página 8, 12
- [36] Vos FE, Schollum JB, Coulter CV, Manning PJ, Duffull SB, Walker RJ. Assessment of markers of glycaemic control in diabetic patients with chronic kidney disease using continuous glucose monitoring. *Nephrology.* 2012;17(2):182-8. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2011.01517.x> ↑Ver página 9, 12
- [37] Kobayashi H, Abe M, Yoshida Y, Suzuki H, Maruyama N, Okada K. Glycated albumin versus glycated hemoglobin as a glycemic indicator in diabetic patients on peritoneal dialysis. *Int J Mol Sci.* 2016;17(5):619. <https://doi.org/10.3390/ijms17050619> ↑Ver página 9, 13
- [38] Abe M, Hamano T, Hoshino J, Wada A, Nakai S, Masakane I. Glycemic control and survival in peritoneal dialysis patients with diabetes: A 2-year nationwide cohort study. *Sci Rep.* 2019;9(1):3320. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39933-5> ↑Ver página 10, 13
- [39] Freedman BI, Shenoy RN, Planer JA, Clay KD, Shihabi ZK, Burkart JM, *et al.* Comparison of glycated albumin and hemoglobin A1c concentrations in diabetic subjects on peritoneal and hemodialysis. *Perit Dial Int.* 2010;30(1):72-9. <https://doi.org/10.3747/pdi.2008.00243> ↑Ver página 8, 13
- [40] Hanai K, Akamatsu M, Fujimori A, Higashi H, Horie Y, Itaya Y, *et al.* Usefulness of glycated albumin as a predictor of mortality in chronic hemodialysis patients with diabetes: a multi-center, prospective cohort study. *Ren Replac Ther.* 2020;6:17. <https://doi.org/10.1186/s41100-020-00264-1> ↑Ver página 10, 13

- [41] Hoshino J, Abe M, Hamano T, Hasegawa T, Wada A, Ubara Y, *et al.* Glycated albumin and hemoglobin A1c levels and cause-specific mortality by patients' conditions among hemodialysis patients with diabetes: a 3-year nationwide cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e001642. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001642> ↑Ver página 10
- [42] Phillips J, Chen JH, Ooi E, Prunster J, Lim WH. Global epidemiology, health outcomes, and treatment options for patients with type 2 diabetes and kidney failure. *Front Clin Diabetes Healthc.* 2021;2:731574. <https://doi.org/10.3389/fcdhc.2021.731574> ↑Ver página 14
- [43] Buades JM, Craver L, Del Pino MD, Prieto-Velasco M, Ruiz JC, Salgueira M, *et al.* Management of kidney failure in patients with diabetes mellitus: what are the best options? *J Clin Med.* 2021;10(13):2943. <https://doi.org/10.3390/jcm10132943> ↑Ver página 14
- [44] Lee MY, Huang JC, Chen SC, Chiou HYC, Wu PY. Association of HbA1C variability and renal progression in patients with type 2 diabetes with chronic kidney disease stages 3-4. *Int J Mol Sci.* 2018;19(12):4116. <https://doi.org/10.3390/ijms19124116> ↑Ver página 14
- [45] Koga M, Kasayama S. Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker. *Endocr J.* 2010;57(9):751-62. <https://doi.org/10.1507/endocrj.k10e-138> ↑Ver página 14
- [46] Gan T, Liu X, Xu G. Glycated albumin versus HbA1c in the evaluation of glycemic control in patients with diabetes and Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Rep.* 2017;3(3):542-54. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.11.009> ↑Ver página 14
- [47] Hoshino J, Abe M, Hamano T, Hasegawa T, Wada A, Nakai S, *et al.* Glycated albumin to glycated hemoglobin ratio and mortality in diabetic patients on dialysis: a new association. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(5):1309-17. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac297> ↑Ver página 14
- [48] Chume FC, Gazzi Schiavenin L, Correa Freitas PA, Pimentel AL, Lins Camargo J. The usefulness of glycated albumin in patients with diabetes and renal disease: a scoping review. *J Lab Precis Med.* 2022;7:12. <https://doi.org/10.21037/jlpm-22-2> ↑Ver página 14
- [49] Copur S, Siriopol D, Afsar B, Comert MC, Uzunkopru G, Sag AA, *et al.* Serum glycated albumin predicts all-cause mortality in dialysis patients with diabetes mellitus: meta-analysis and systematic review of a predictive biomarker. *Acta Diabetol.* 2021;58(1):81-91. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01581-x> ↑Ver página 15

- [50] George C, Matsha TE, Korf M, Zemlin AE, Erasmus RT, Kengne AP. The agreement between fasting glucose and markers of chronic glycaemic exposure in individuals with and without chronic kidney disease: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):32. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-1697-z> ↑Ver página 15
- [51] Yazdanpanah S, Rabiee M, Tahriri M, Abdolrahim M, Rajab A, Jazayeri HE, *et al.* Evaluation of glycated albumin (GA) and GA/HbA1c ratio for diagnosis of diabetes and glyceimic control: a comprehensive review. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2017;54(4):219-32. <https://doi.org/10.1080/10408363.2017.1299684> ↑Ver página 15
- [52] Dozio E, Corradi V, Proglgio M, Vianello E, Menicanti L, Rigolini R, *et al.* Usefulness of glycated albumin as a biomarker for glucose control and prognostic factor in chronic kidney disease patients on dialysis (CKD-G5D). *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;140:9-17. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.03.017> ↑Ver página 15
- [53] Zheng CM, Ma WY, Wu CC, Lu KC. Glycated albumin in diabetic patients with chronic kidney disease. *Clin Chim Acta.* 2012;413(19-20):1555-61. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.04.025> ↑Ver página 16