

Las hemoglobinas glicosiladas

Su importancia en el paciente diabético.

*C. Arguedas Chaverri**
*A. Barrantes Boulanger***
*F. Campos Orozco****
*L. Chaves Arguedas*****

RESUMEN

Se presenta la experiencia en la determinación de las hemoglobinas glicosiladas en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social. Los grupos de comparación fueron: uno sin antecedentes de diabetes mellitus, otro con antecedentes de diabetes mellitus y un tercer problema, con diabetes mellitus.

En el grupo I y II el promedio de la Hb-A_{1c} fue muy parecido: 8.7 y 8.6%. En el grupo III el promedio fue del 17.4%.

Los niveles de la Hb-A_{1c}, aunque altos, concuerdan con otros investigadores.

Se hizo un análisis de la fisiopatología y el uso clínico de la prueba, que puede ser empleada por su bajo costo y alto rendimiento, en el control del enfermo diabético en nuestro país.

INTRODUCCION

La década de 1970-79 fue pródiga en adelantos para el paciente diabético, tanto para comprender mejor la etiopatogenia de la enfermedad, como sus cambios en el tratamiento. La puesta a servicio del método de bajas dosis de insulina (1), la determinación de los antígenos de histocompatibilidad (5) y la cuantificación de hemoglobinas glicosiladas, han marcado una gran etapa de progreso (2,7,8,9,11,14,15,18,19,20,23-24,25,

27). La relación entre los niveles anormales de algunos componentes de la hemoglobina y la diabetes mellitus, fue observada por primera vez por Huisman y Bozy en 1962 (13). Posteriormente, estos hechos fueron confirmados por Rabgan y Trivelli (24) en diabéticos adultos y por Poulsson (23) en niños diabéticos.

De estos componentes citados por Huisman y Bozy (13) tuvieron importancia los obtenidos de la hemoglobina A, que fueron llamados Hb-A_{1a}, Hb-A_{1b} y Hb-A_{1c}, correspondiéndoles entre el 5 a 7% de la hemoglobina total. La fracción más importante es la Hb-A_{1c}, que se encuentra en una concentración mayor, lo que ha permitido su análisis estructural. La diferencia entre la Hb-A y A_{1c} radica en la existencia de un radical glicosil, fijado por una unión cetaminada a la valina terminal de las cadenas peptídicas beta, que en la Hb-A_{1c} es la glucosa, (3,13,24,25). Es el objetivo fundamental del presente trabajo, determinar los valores normales de la hemoglobina glicosilada en la población sana y correlacionarlos con el control del paciente diabético para ponerlos al servicio del médico y del paciente.

MATERIAL Y METODOS

El material fue obtenido de la Consulta Externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital México, de la Caja Costarricense de Seguro Social.

*Asistente Medicina Interna, Profesor Asociado de Medicina. U. de Costa Rica. Servicio Medicina Interna - H. México - C.C.S.S.

**Jefe Laboratorio de Investigación Clínica. Sección de Medicina, Hospital México, C.C.S.S.

***Laboratorio de Investigación Clínica. Sección de Medicina, Hospital México, C.C.S.S.

****III año - Escuela de Medicina - Universidad de Costa Rica.

Grupo I.

Constituido por 27 pacientes entre los 20 y 29 años, sin antecedentes familiares de diabetes mellitus en dos generaciones anteriores.

Grupo II.

Constituido por 28 pacientes entre los 20 y 29 años, quienes tenían antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus, pero que carecían de manifestaciones químicas o clínicas de la enfermedad diabética.

Grupo III.

Constituido por 29 diabéticos conocidos, entre los 15 y 70 años, unos dependientes de insulina y otros de sulfanilureas; unos diabéticos juveniles y otros diabéticos adultos estables.

Tabla I
GRUPO I*
Hemoglobina Glicosilada Aic

Promedio de Aic 8.7%	Promedio de Glicemia 83.4 mg/dl
1 D.S. = 1.1	
2 D.S. = 2.2	
R = 6.5-10.9	
N = 27	

* No tienen herencia diabética.

A todos los pacientes se les determinó, en forma concomitante, glicemia en ayunas.

Para la cuantificación de la hemoglobina glicosilada se usó la técnica microcromatográfica, usando el juego de reactivos de Helena Laboratories (Texas, U.S.A.). Las microcolumnas se usan para separar, recolectar y comparar la fracción rápida que posee la hemoglobina glicosilada con la fracción lenta. El porcentaje de la hemoglobina puede ser calculado a partir de las densidades ópticas de cada fracción, obtenidas con un espectrofotómetro. La glucosa se cuantificó con la técnica de O-toluidina. Cada uno de los individuos se estudió con 12 horas de ayuno y se les tomó una muestra de sangre con EDTA para el estudio de la hemoglobina y otra sin

Tabla II
GRUPO II*
Hemoglobina Glicosilada Aic

Promedio de Aic 8.6%	Promedio de Glicemia 88.7 mg/dl
1 D.S. = 1.45	
2 D.S. = 2.9	
R = 5.7-11.5	
N = 28	

* Tienen herencia diabética.

anticoagulante para la cuantificación de la glucosa.

RESULTADOS

Se presentan los resultados de la siguiente manera:

Tabla I = Grupo I.
Tabla II = Grupo II.
Tabla III = Grupo III.

Los valores encontrados entre el grupo I y el grupo II, no dieron diferencia significativa a nivel de $p > 0.1$, usando la t - de student. A la vez, las diferencias entre el grupo I, el grupo II y el grupo III, fueron altamente significativas a nivel de $p < 0.001$.

COMENTARIO

Ha sido preocupación fundamental en el tratamiento de la diabetes mellitus, tener un "trazador" que indique el ciclo de la glicemia durante el día (4,8,11,14,18,25,27), lo cual hasta ahora no se había podido lograr. Hay conciencia que la glicemia en ayunas, la glicemia postprandial y las glucosurias de 24 horas, brindan información insuficiente para el control del paciente diabético. La determinación de la Hb-Aic es un "trazador" que define la situación del metabolismo de la glucosa 8 a 12 semanas previo al control, que puede tener un interés trascendental para comprender en el futuro, los cambios micro y macrovasculares de la enfermedad. (21).

Es de interés general señalar que los

niveles de la Hb-A1c, no están determinados genéticamente y que la misma es sintetizada a través de la vida del glóbulo rojo maduro, de acuerdo a la concentración de glucosa del medio. Entre mayor y más prolongada la concentración de glucosa, mayor elevación porcentual de la Hb-A1c. Si se determina la presencia del radical glicosilado en una población de eritrocitos jóvenes normales, estará casi ausente y va apareciendo progresivamente a lo largo de la vida del glóbulo. Si se toma en cuenta la vida media del glóbulo, la determinación de la Hb-A1c refleja los niveles medios de la glucosa durante un período aproximado de 2 meses previo a la muestra (2,3,9,14,19,23).

In vitro la formación de la Hb-A1c en un medio de incubación enriquecido con glucosa, es tanto más acentuado cuanto más elevado sea el nivel de glucosa, mientras que otros azúcares tales como fructosa, manosa o 2-desoxiglucosa, no ejercen ningún efecto. El mecanismo de unión de la glucosa y la Hb-A1c por una ligadura covalente y estable, es poco conocido y probablemente no es de naturaleza enzimática, tomando en cuenta la lentitud e irreversibilidad del proceso. (2,3,4).

Fuera de la diabetes mellitus, la alteración de los niveles de la Hb-A1c están circunscritas a la patología del glóbulo rojo y de la hemoglobina. Pueden estar ligeramente alterados con la edad; sin embargo, Poulsen (23), no encontró diferencias entre niños y viejos. Puede encontrarse elevación en la hemodiálisis, en embarazo, leucemias crónicas, pancitopenias y ferropenias y estar muy disminuidas durante las crisis hemolíticas. Es necesario tener en cuenta que pueden encontrarse valores anormales elevados en individuos con niveles altos de Hb-F. Asimismo, la presencia de hemoglobinas S y C dará valores de Hb A1c menores que el normal (3,4,8,10,11,14,15,16,22).

En nuestros países es importante señalar que puede haber interferencia en su medición en los individuos portadores de Hb-F, ya que ésta migra "muy pegada" a la Hb-A1c (3,4).

Del análisis de nuestro material, queremos hacer referencia al por qué la escogencia de un grupo de pacientes con antecedentes diabéticos en padre o madre, o ambos.

A estos pacientes sólo se practicó glicemia al ayuno, que fue normal y la tasa

de hemoglobina glicosilada fue muy parecida al "normal". Existen diferentes referencias en donde se hace relación a la situación de la hemoglobina glicosilada en el diagnóstico "precoz" de la diabetes, o por lo menos del fenómeno mejor definido hoy día como "intolerancia al metabolismo de los hidratos de carbono" (4,9,17,20). Es necesario señalar que para que la hemoglobina glicosilada se muestre "elevada", es necesaria una alteración mantenida del metabolismo de los hidratos de carbono; en otras palabras, es necesaria hiperglicemia mantenida o por lo menos elevada en muchas horas del día. El hecho que un individuo puede tener curva de tolerancia a la glucosa alterada, no exige que tenga una hemoglobina glicosilada elevada; de ahí que la correlación es pobre y controversial en la literatura entre hemoglobina glicosilada y curva de tolerancia a la glucosa (17,28).

Tabla III
GRUPO III*
Hemoglobina Glicosilada A1c

Promedio de A1c 17.4%	Promedio de Glicemia 242.1 mg/dl
1 D.S. = 1.3	
2 D.S. = 2.6	
R = 14.8-20.	
N = 29	

* Pacientes diabéticos.

En este grupo que nos pareció importante, podemos señalar con gran certeza, que no tienen alteración "mantenida" del metabolismo de los hidratos de carbono, al momento del estudio (28).

En cuanto al grupo III, o sea, el de los diabéticos conocidos, tanto juveniles (tipo I) o adultos (tipo II), todos estaban alejados del criterio de "buen control", pues para medir la hemoglobina glicosilada no interesa separar los grupos en insulino-dependientes o no insulino-dependientes, sino que, como se anota, el promedio de sus últimas glicemias en sus tres consultas estaba alrededor de 242 mg/dl., lo que demuestra que con este

criterio usado estaban en "mal control" y es plenamente corroborado por la hemoglobina glicosilada en donde el promedio fue de 17.4%, muy diferente a los otros dos grupos puestos en discusión.

Los valores obtenidos en nuestro trabajo son muy parecidos a los informados por Lev-Row y cols. (17); Diezzel y col. (9) y Welch y cols. (17). Es necesario señalar la importancia de que cada laboratorio obtenga sus valores "normales", sin olvidar el hecho de que el rango normal superior es siempre difícil de determinar.

¿Qué permite en sí la medición de la Hb-A1c? En el diabético integra los períodos de hiperglicemia, normoglicemia, e hipoglicemia, de tal manera que su medición se puede considerar como el parámetro ideal de control, de hasta 8 semanas previas al mismo, en unión a un buen régimen de glucosurias (17,27).

Demuestra, asimismo, "in vivo", la alteración fundamental de las proteínas que sufren todas las membranas basales del organismo, en la diabetes mellitus, que son en realidad alteraciones de las glicoproteínas y que podrían tener valor pronóstico. (21).

Con relación a su importancia en la detección precoz de la diabetes, todavía no existen trabajos que la afirmen, pero podría tener gran futuro en ese campo (17,18,21).

Cada día se han ido reconociendo hechos muy importantes en relación al deterioro del "pequeño vaso" en la diabetes, fenómeno llamado microangiopatía (21). Además se sabe hoy día, que la Hb-A1c atrapa más oxígeno y retarda la entrega celular de éste, por lo que es parte importante en la explicación de la fisiopatología del vaso en la diabetes mellitus (6).

Su costo es bajo y su técnica es sencilla (12); por lo tanto, creemos que una determinación de la Hb-A1c y un régimen de glucosurias, nos dan una idea bastante fiel de si el control de la diabetes mellitus es adecuado (4,7,26). El médico que trata a los pacientes con diabetes mellitus, deberá mantenerla dentro de límites aceptables para evitar la aparición de complicaciones.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Alberti, K.; Hockaday, T.; Turner, R.: Small doses of intramuscular insulin in the treatment of diabetic "coma". *Lancet* 2:515, 1973.
- 2.- Bunn, H.; Gabby, K.; Gallop, P.: The glycosylation of hemoglobin. Relevance to diabetes mellitus. *Science* 200:21,1978.
- 3.- Bunn, H.; Haney, D.; Kamin, S.; Gabby, K.; Gallop, P.: The biosynthesis of human hemoglobin A1c. *J. Clin. Invest.* 37:1652, 1976.
- 4.- Brogard, J.; Sehllenter, J.: La hemoglobina glicosilada Hb-A1c. Depto. de Medicina Interna - Centro Hospitalario Universitario. Estrasburgo. Comunicación personal, 1979.
- 5.- Coodwoh, A.; Woodrow, J.: Evidence for HLA linked genes in "juvenile" diabetes mellitus. *Brit. Med. J.* 3:133,1975.
- 6.- Dietzel, J.: Oxygen transport impairment in diabetes mellitus. *Diabetes* 25: 832, 1976.
- 7.- Dietzel, J.; Kjaergaard, J.R.: Haemoglobin A1c concentrations after initial insulin treatment for newly discovered diabetes. *Brit. J. Med.* 1:741,1978.
- 8.- Gabbly, K.; Hosty, K.; Bresslow, J.; Ellison, C.; Bunn, H.; Gallop, P.: Glycosylated hemoglobins and long-term blood glucose control in diabetes mellitus. *J. Clin. and Met.* 44:859,1977.
- 9.- Gonen, B.; Rochman, H.; Harwitz, D.; Rubinstein, A.; Torrego, S.: Haemoglobin A1c: an indicator of the metabolic control of diabetic patients. *Lancet* 1: 734, 1977.
- 10.- Gondhi, V.; Blecher, S.: "Fast" hemoglobin, diabetes and pregnancy. *Diabetes* 24 (Sup. 2-415), 1975.
- 11.- Glycolysated hemoglobin and diabetic control. Editorial *Brit. J. Med.* 1: 1373, 1978.
- 12.- Davis, R.; Nicol, D.: A rapid simplified methods for routine measurement of glycosylated haemoglobin. *Lancet* 1: 359, 1978.
- 13.- Huisman, F.; Bozy, A.: Studies on the heterogeneity of hemoglobin V. Binding of the haemoglobin with oxidized glutathione. *J. Lab. Med.* 60: 302, 1962.
- 14.- Kenneth, H.: Glycosilated haemoglobin an diabetic control. *New Engl. J. Med.* 295: 443, 1976.
- 15.- Koenig, R.; Paterson, C.; Kilo, C.; Ceromi, A.; Williamson, J.: Hemoglobin A1c as an indicator of the degree of glucose-intolerance in diabetes. *Diabetes* 25:330,1976.

- 16.- Koenig, R.; Paterson, C.; Jones, R.; Saudek, C.; Lehrman, R.; Ceromi, A.: Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.* 295: 417,1976.
- 17.- Le-Row, A.; Vander-Loon, W.: Glucohemoglobinas y tolerancia a la glucosa. *JAMA* 2: 410, 1979.
- 18.- McDonald, J.; Davis, J.: Glycosylated hemoglobins and diabetes mellitus. *Hum. Path.* 10:279,1979.
- 19.- Lanack, R.; Thibust, N.: Glycosylated haemoglobin concentrations and cunistets results in insulin dependent diabetes. *Lancet* 4:1156,1976.
- 20.- Labastida Muñoz, H.; Benítez, M.; Labastida, O.H.; Villaseñor, A.; Landero de Ruiz, N.; Armenta, O.T.: Valoración clínica de la hemoglobina glicosilada en la diabetes mellitus. *Rev. Med. Univ. Poblana* 1:99,1980.
- 21.- McMillan, D.: Deterioration of the micro-circulation in diabetes. *Diabetes* 24:944, 1975.
- 22.- Schwartz, H.; King, C.: Effects of pregnancy on hemoglobin A1c in normal, gestational diabetic women. *Diabetes* 25:1118,1976.
- 23.- Poulsen, E.; Koury, M.: Hemoglobin A1c levels in insulin dependent and independent diabetes mellitus. *Diabetes* 25:890, 1976.
- 24.- Trivelli, L.; Ronney, H.; Tien Loi, H.: Hemoglobin components in patient with diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.* 284: 353,1971.
- 25.- Ruiz Reyes, G.: Laboratorio Clínico de Puebla, México. Comunicación personal, 1978.
- 26.- Paterson, C.; Jones, R.; Koenig, R.; Melvin, E.; Lehrman, M.: Reversible hematologic sequelae of diabetes mellitus. *Ann. Int. Med.* 86:425,1977.
- 27.- Quibrera, R.; Novo, M.; Gómez, A.; Ugalde, M.: Cambios en la concentración de la glucohemoglobina durante el tratamiento de la diabetes mellitus. *Rev. Invest. Clin. (México)* 32: 7, 1980.
- 28.- Dods, R.; Bosney, C.: Glycosylated hemoglobin assay and Oral Glucose Tolerance Test. Compared for detection of diabetes mellitus. *Clin. Chem.* 25: 764, 1979.