

Factores que participan en la variabilidad de los valores de hemoglobina glucosilada

Rosa María Hermsillo-Bañuelos,^{a,b} Fernando Rivas^{a,b} y Bertha Ibarra,^{a,b,*}

^aDivisión de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social

^bCentro Universitario en Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jal., México

Recibido en su versión modificada: 17 de abril de 2006

Aceptado: 12 de mayo de 2006

RESUMEN

La determinación de hemoglobina glucosilada es buen indicador del control metabólico del paciente diabético, sin embargo, es importante saber que sus valores pueden presentar variabilidad analítica, clínica y biológica. La primera, depende de las condiciones de medición, el coeficiente de variación interlaboratorio debe ser < de 3-4%; la segunda, depende del control metabólico de los pacientes, mientras que la tercera, depende de factores internos o externos. Por estudios familiares se ha demostrado que existen factores genéticos involucrados en la variabilidad biológica. Para la correcta interpretación de los valores de hemoglobina glucosilada es importante conocer las causas de variabilidad.

Palabras clave:

HbA_{1c}, Hb glucosilada, diabetes mellitus

SUMMARY

Glycated hemoglobin values are a good indicator of metabolic control of the diabetic patients; however the levels can be influenced by analytic, clinic and biological variability. In the first, it is important to know that the variation coefficient between-laboratory should be < 3-4 %; the second, depends on the metabolic control of the patients, while the third is determined by internal and external factors. Family studies had shown that genetic factors are involved in the biological variability of the glycated hemoglobin. In order to have a correct interpretation of the glycated hemoglobin levels, it is important to know the causes of variability.

Keywords:

Hemoglobin A_{1c}, glycated hemoglobin, diabetes mellitus

La hemoglobina A (HbA) es la principal proteína transportadora de oxígeno en el cuerpo. Del 4 al 8% de HbA total puede sufrir modificaciones postraduccionales, lo que da como resultado una serie de componentes menores bien diferenciados: HbA_{1a1}, HbA_{1a2}, HbA_{1b} y HbA_{1c} de acuerdo con el azúcar unido a la Hb; las dos primeras con azúcares fosforilados como glucosa 6 fosfato; HbA_{1b} con manosa y HbA_{1c} con glucosa, ésta última representa más del 80% de la HbA₁ y se conoce comúnmente como Hb glucosilada.^{1,2}

La determinación de HbA_{1c} es el mejor indicador disponible para el control metabólico en el paciente diabético y existe un consenso general de que la prueba de la HbA_{1c} debería ser el "estándar de oro" del control de los niveles de glucosa.^{1,2} Sin embargo, es importante conocer que los niveles de HbA_{1c} pueden variar entre individuos, aún en concentraciones similares de glucosa en sangre y en un mismo individuo. Se han observado diferentes tipos de variabilidad: a) analítica, b) clínica y c) biológica.³

Variabilidad analítica

La estandarización de los diferentes métodos empleados en la determinación de HbA_{1c} ha sido una preocupación de los diferentes organismos internacionales que realizan la epidemiología, control y tratamiento de la DM. La Federación Internacional de Química Clínica (IFCC por sus siglas en inglés) así como el Programa Nacional de Estandarización de la Glucohemoglobina (NGSP), proponen que el coeficiente de variación (CV) interlaboratorio sea < de 3-4%.^{1,2,3} Existen dos grupos principales de métodos para cuantificar HbA_{1c}, basados en el principio de la prueba. El primer grupo incluye métodos que cuantifican la HbA_{1c} con base en la diferencia de cargas entre los componentes glucosilados y no glucosilados (cromatografía por intercambio de catión y la electroforesis en gel de agar, que miden particularmente HbA_{1c}). El segundo grupo incluye métodos que separan los componentes glucosilados y no glucosilados con base en

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dra. Bertha Ibarra Cortés, Sierra Mojada 800, Col. Independencia, 44340 Guadalajara, Jal., México. Correo electrónico: bibarra@mail.udg.mx

diferencias estructurales (cromatografía de afinidad boronato e inmunoensayo). Uno de los métodos que ha mostrado mayor sensibilidad para cuantificar HbA_{1c} es por cromatografía líquida de alta presión.^{1,2} Casi todos los métodos tienen excelente correlación, no obstante los resultados de HbA_{1c} de la misma muestra de sangre podrían diferir si no están debidamente estandarizados. Por lo tanto es importante que para el monitoreo de los pacientes se considere la metodología utilizada y el CV inter-laboratorio.

Variabilidad clínica

La cuantificación de HbA_{1c}, se ha utilizado como un parámetro para evaluar el control terapéutico en pacientes con DM, ya que sus niveles dependen de las concentraciones de glucosa sérica.^{1,2,3} Las variaciones intra-individuales de los niveles de HbA_{1c}, dependen del estado clínico del paciente y por lo tanto del control de sus niveles de glucosa. El estudio de HbA_{1c} en pacientes con DM tipo I estable, durante un periodo de tres meses, mostró valores promedio de 7.0% con un rango de 6.1 a 7.9%, esta mínima fluctuación se atribuyó a variabilidad biológica, mientras que en pacientes que no tienen un buen control, las variaciones pueden oscilar entre 8 a 15% como reflejo del contacto de la Hb con diferentes niveles de glucosa sanguínea. La Asociación Americana de Diabetes (ADA) establece los siguientes valores de HbA_{1c} con sus respectivos valores promedio de glucosa: a) individuos normales, 4-6%; b) individuos con superexcelente control, < 6% (135 mg/dl); c) en excelente control, 7% (170 mg/dl); d) buen control, 8% (205 mg/dl); e) regular, 9% ((240 mg/dl); f) pobre control, 10% (275 mg/dl); g) muy pobre control, 11% (310mg/dl); h) extremadamente pobre control, ≥12% (345 mg/dl). Estos valores corresponden al riesgo en salud que va de muy bajo con valores de HbA_{1c} < 6%, hasta extremadamente altos ≥12%.^{2,3,4} El monitoreo de los niveles de HbA_{1c} para prevenir complicaciones microvasculares es fundamental en pacientes con diabetes tipo I, mientras que en la diabetes tipo II, esta relación es válida para complicaciones microvasculares pero no para las macrovasculares.^{2,3,4} Es importante considerar que en otras enfermedades como el síndrome urémico y la insuficiencia renal se pueden alterar los valores de HbA_{1c}. Las variaciones interindividuales en estos pacientes son principalmente debidas a la variabilidad biológica.

Variabilidad biológica

Existen pocas magnitudes biológicas humanas que sean constantes (v.g. número de cromosomas, ojos, riñones, etcétera). Por el contrario, la inmensa mayoría son variables y en particular, las magnitudes bioquímicas, cuya medición posee interés clínico. Este fenómeno se denomina variabilidad biológica y puede dividirse en variabilidad fisiológica, debida a fluctuaciones metabólicas y a otros procesos fisiológicos, variabilidad patológica si se relaciona con enfermedades y variabilidad iatrogénica si es como respuesta a acciones terapéuticas, incluida la ingesta de medicamentos.^{3,4} La variabilidad biológica responsable de que un individuo no tenga

el mismo valor de una magnitud a lo largo del tiempo, se denomina variabilidad biológica intraindividual, mientras que la responsable de que los valores medios de esa magnitud puedan ser diferentes entre los de una población, se denomina variabilidad biológica interindividual.^{3,4} La HbA_{1c} exhibe variabilidad biológica intra e interindividual tanto en sujetos sanos como en pacientes con DM.^{2,3,4} Los niveles pueden estar influenciados por la vida media del eritrocito (120 días), ya que la HbA_{1c} en una muestra de sangre depende de los niveles de glucosa presentes 30 días antes de la toma de muestra en un 50% y de 90 a 120 días en un 10%, por lo tanto las alteraciones externas (infecciones, exposición a agentes tóxicos, etc.) o internas (anemia hemolítica hereditaria o adquirida) que modifiquen la vida media del eritrocito, tienen un papel importante en la variabilidad biológica.^{3,4} La presencia de variantes de Hb con características cromatográficas similares a la HbA_{1c} o que interfieren con el proceso de glucosilación, pueden dar valores falsamente incrementados o disminuidos de Hb glucosilada. Si bien no es claro todavía si la glucosa en ayunas tiene un efecto mayor en HbA_{1c} que la glucosa postprandial, sí se puede decir que en los individuos sanos que tienen malos hábitos alimenticios en cuanto a horario o calidad de los alimentos y en los individuos con DM que sufren constantes cambios metabólicos estas alteraciones pueden participar en la variabilidad biológica. Existen evidencias de que en las variaciones interindividuales participan también factores inherentes al individuo como son el sexo, edad y grupo étnico.

Dentro de la variabilidad biológica, los factores genéticos ocupan un papel importante. Se han realizado estudios que confirman la participación genética, como el realizado en gemelos monocigóticos y dicigóticos sanos y con DM tipo I en el que se ha demostrado que el 62% de la variabilidad es debida a factores genéticos, 23 % ambientales y 15% a la edad.³

Recientemente realizamos un estudio de HbA_{1c} en 77 personas sanas de 18 familias con al menos un caso índice con DM tipo I y en 96 individuos sin DM (de 18 familias). Los valores promedio en ambos grupos fueron normales, sin embargo, el análisis de heredabilidad estimado con pruebas de regresión con los valores observados en padres e hijos, mostró que el 53 % de la variabilidad puede explicarse por factores genéticos.⁵ Debido a que se sabe que los alelos HLA DQ (A y B) participan en la predisposición a desarrollar DM tipo I, en este estudio investigamos si estos alelos guardan alguna relación con los valores de HbA_{1c}, con resultados negativos, esto sugiere que los alelos HLA DQ no participan en la variabilidad biológica de hemoglobina glucosilada y que es necesario investigar otros factores genéticos probablemente relacionados con el proceso de glucosilación o deglucosilación. Se ha demostrado que existen individuos que se denominan glucosiladores rápidos y otros como lentos, si bien este proceso se conoce como no-enzimático, no se descarta la participación de factores genéticos aún desconocidos.

Si bien la cuantificación de HbA_{1c} en nuestro país no es una práctica común, a pesar de ser considerada como el "estándar de oro" por la ADA para el control metabólico de la diabetes, el conocimiento de las causas de variabilidad de los valores de la HbA_{1c} es imprescindible para la correcta interpretación del control terapéutico en los pacientes.

Referencias

1. **Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM et al.** Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:1761-73.
2. **Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrot M.** Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002;48:436-72.
3. **Jeffcoate SL.** Diabetes control and complications: the role of glycated haemoglobin, 25 years on. *Diabetes Med* 2004;657-665.
4. **Kilpatrick ES, Maylor PW, Keevil BG.** Biological variation of glycated hemoglobin. Implications for diabetes screening and monitoring. *Diabetes Care.* 1998;21:261-264.
5. **Hermosillo-Bañuelos RM, Ramos C, Perea FJ, Rivas F, Casas-Casteñeda M, Camacho A L et al.** Analysis of HLA DQA1 AND DQB1 alleles and glycated hemoglobin in healthy mexican mestizo individuals from type 1 Diabetes Mellitus families. *Rev Biomed* 2003;14:125-130.