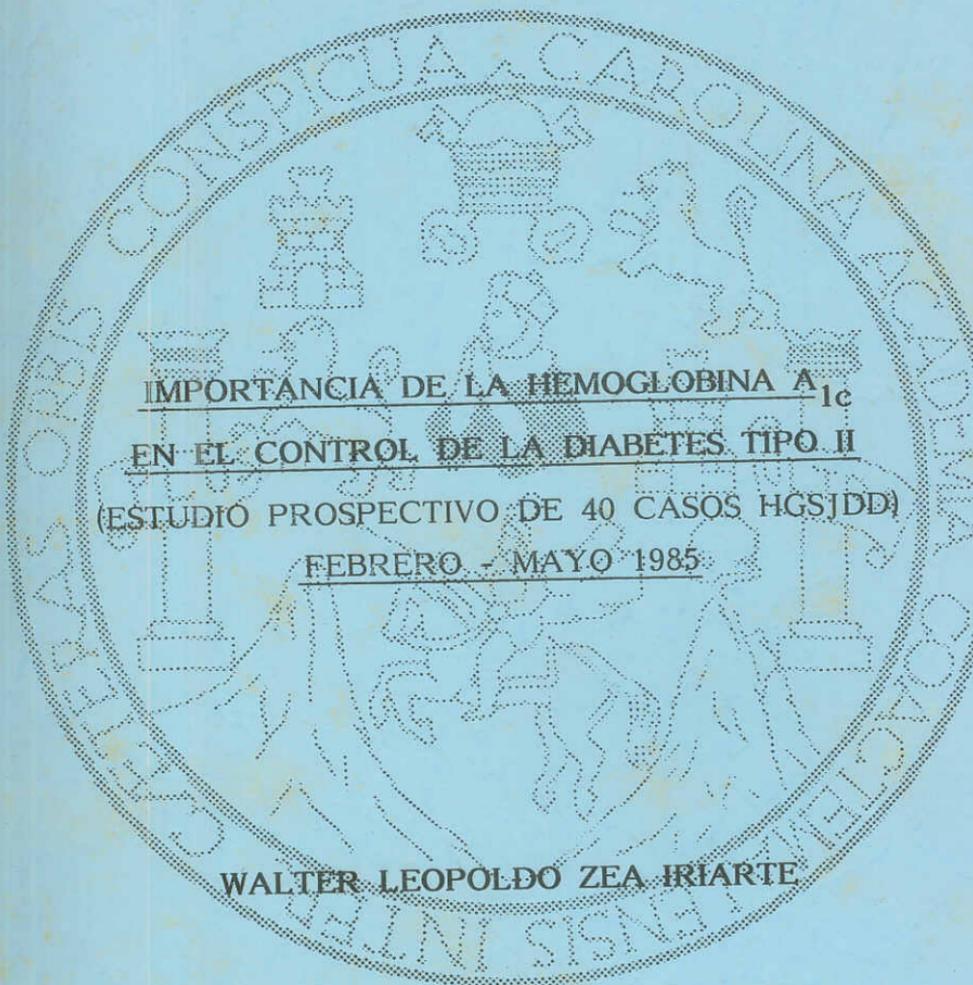


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



IMPORTANCIA DE LA HEMOGLOBINA A<sub>1c</sub>  
EN EL CONTROL DE LA DIABETES TIPO II  
(ESTUDIO PROSPECTIVO DE 40 CASOS HGSJDD)  
FEBRERO - MAYO 1985

WALTER LEOPOLDO ZEA IRIARTE

## INDICE

Página

|   |    |
|---|----|
| INTRODUCCION.....                       | 1  |
| DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA..... | 5  |
| REVISION BIBLIOGRAFICA.....             | 7  |
| MATERIAL Y METODOS.....                 | 27 |
| HIPOTESIS.....                          | 35 |
| PRESENTACION DE RESULTADOS.....         | 37 |
| ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS..... | 41 |
| CONCLUSIONES.....                       | 45 |
| RECOMENDACIONES.....                    | 47 |
| RESUMEN.....                            | 49 |
| APENDICE.....                           | 51 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....         | 63 |

## INTRODUCCION

Desde la descripción de la Diabetes en el Papiro de Ebers en el año 1,500 A. de J. C. hasta nuestros tiempos esta enfermedad ha motivado a los científicos de múltiples disciplinas, a su investigación, creando el amplio campo de la Diabetología; lográndose resultados inimaginables para los médicos de aquella época. Dentro de este contexto están las observaciones iniciales en 1,962 de Huisman y Dozy sobre la asociación existente entre la Hemoglobina Glucosilada (Hb A<sub>1c</sub>) y la Diabetes Mellitus hasta su aislamiento por Allen, Schroeder y Balog (25), así como su posterior utilización en la clínica. De este modo se ha demostrado en poblaciones Europeas, Norteamericanas y otras (1,2,21,24-31) esta utilidad tanto para el diagnóstico, seguimiento a largo plazo, como para el pronóstico. Aunque si bien, su uso y sus virtudes recaen sobre el seguimiento fundamentalmente. La condición *Sanguis* *non* para el empleo en clínica es la capacidad que tiene de reflejar el estado del metabolismo de la glucosa en el paciente diabético dentro de un rango de 6 a 8 semanas previo a su determinación, correlacionándose con los niveles glicémicos. El rango de normalidad varía entre el 4-8% (1,2,4-21,24-31).

El presente trabajo es una investigación realizada en el HGSJDD, departamento de Consulta Externa, la subespecialidad de Endocrinología; entre febrero y mayo de 1,985, en 40 pacientes diabéticos tipo 2 seleccionados de manera no aleatoria, que fueran mayores de 30 años (sin considerar, raza, sexo, ocupación y religión); divididos en 2 grupos de acuerdo a su glicemia inicial: El grupo "A" mayores de 150 mg% (mal controlados) 20 pacientes; grupo "B" menores de 150 mg% (bien controlados) 20 pacientes y el grupo Control "C" (sanos) 10 pacientes.

El estudio consistió en tomar una glicemia inicial, así como niveles de Hb A<sub>1c</sub>; se les observó con controles de glicemia por 6 semanas, al final de lo cual se tomaron nuevos niveles de Hb A<sub>1c</sub>. Durante este período se puso a disposición del paciente un plan terapéutico (drogas, dieta y ejercicio) y educacional lo más accesible posible y así poder apreciar los cambios en el metabolismo de glucosa, si los hubiese, por medio del indicador bioquímico Hb A<sub>1c</sub>. Se hizo el tratamiento estadístico de los resultados mediante el análisis de medidas repetidas y coeficiente de correlación de Pearson y "t" de Student. El objetivo era demostrar el tipo de correlación entre la hiperglicemia diabética y la Hb A<sub>1c</sub>, la importancia de ésta para el control del diabético a largo plazo y el valor de la glicemia en relación a esto último como parámetro de evaluación.

Los hallazgos de la investigación evidenciaron que existe correlación positiva ( $R=0.887436$ ) y significativa entre la hiperglicemia diabética y los valores de Hb A<sub>1c</sub> (supernormales mayores de 11%). El análisis del grupo A mostró que el 100% cursó con una media de glicemia alta (mayor de 150 mgs%) no lográndose la euglicemia en el 100% de los pacientes y en todos el nivel sanguíneo de Hb A<sub>1c</sub> fue de más del 11%. En el grupo B (menores de 150 mgs%) se logró mantener euglicémico a un 25% de pacientes de ese grupo (12.5% de N=40) todos con Hb A<sub>1c</sub> inicial mayor de 11% y un resultado final de menos de 11%; el 40% con Hb A<sub>1c</sub> menor de 11% al inicio cursó euglicémico y como era de esperarse los niveles finales fueron también menores de 11%; el 30% de ese mismo grupo tuvo una Hb A<sub>1c</sub> inicial mayor de 11%, con una media de glicemia alta (mayor de 150 mgs%) y una Hb A<sub>1c</sub> final mayor de 11% y finalmente solo un 5% de este grupo (1 paciente)

presentó euglicemia durante el estudio y una Hb A<sub>1c</sub> inicial y final mayor de 11%, ésto fue considerado como un error de tipo técnico.

Se agruparon para mayor claridad de análisis, en 2 factores de acuerdo al valor final de Hb A<sub>1c</sub> mayor o menor de 11%; para hacer esta agrupación se sumaron los valores de la glicemia de todos los pacientes, de cada sector de acuerdo a la semana correspondiente, obteniéndose una media de glicemia por semana. Esto nos permitió observar que en el sector de la Hb A<sub>1c</sub> mayor de 11% la media de la glicemia semanal fue mayor de 150 mgs% en el 100%. En el sector de Hb A<sub>1c</sub> menor de 11% la media de la glicemia por semana fue menor de 150 mgs% en el 100%.

De los datos expuestos se deduce que existe correlación positiva y significativa entre el estado del metabolismo de la glucosa y la concentración final de Hb A<sub>1c</sub>. Que un nivel aislado de glicemia no necesariamente<sup>1c</sup> refleja el estado del metabolismo de ésta a largo plazo, lo que se logra con la medición de la Hb A<sub>1c</sub>, que es un indicador bioquímico adecuado para este fin; ya que evidenció un mínimo de 6 semanas de ese metabolismo de manera fidedigna y objetiva, en la población estudiada. Es recomendable en este sentido que cuando quiera evaluarse al paciente diabético tipo II de manera más objetiva e integral se considere la medición de Hb A<sub>1c</sub> de manera sistemática y racional.

## DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

La Diabetes Mellitus es una entidad mórbil endocrinológica, que como tal incluye en su expresión fisiopatológica un grupo amplio de órganos y sistemas. También amplia ha sido la metodología con que se le ha estudiado; dentro de este contexto y con una utilidad más práctica que teórica es que se ha investigado la glucosilación no enzimática de la hemoglobina, cuyo producto es la Hemoglobina A<sub>1c</sub> (Hb A<sub>1c</sub>), que permite conocer la "historia glicémica" del paciente diabético (1,2,4-21, 24-31).

Este grupo de hemoglobina corresponde al 3-7% del total de la hemoglobina del adulto normal. Sin embargo, en estados de hiperglicemia sostenidos se observa un incremento en su concentración, lo cual es cuantificable mediante técnicas bioquímicas (y de otro tipo) específicas. En estas circunstancias su medición nos permite evaluar indirectamente si el paciente diabético ha seguido correctamente el plan terapéutico propuesto por el facultativo, o bien si el plan está o no cumpliendo su cometido al tratar de mantener euglicémico al enfermo (1,2,4-21,24-31).

Hemos dicho un tanto retóricamente, "historia glicémica", pero nos amparamos, al afirmarlo, en el hecho de que se ha demostrado que por el carácter no enzimático de la reacción entre la glucosa sanguínea y la hemoglobina nos permite evaluar retrospectivamente 4 a 6 semanas de esta "historia" cuando hacemos uso del laboratorio y la cuantificamos. (1,2,4-21,24-31).

En nuestro medio por el desconocimiento relativo de su importancia, no se le ha dado el lugar que le corresponde, en el manejo del diabético; no existiendo prácticamente ninguna experiencia sistematizada de investigación. Con ésto se ha perdido la oportunidad

de ofrecerle al paciente guatemalteco un mejor manejo, acentuadamente más científico y práctico, en función de que la información que nos permite obtener es más objetiva desde el punto de vista de la anamnesis, más segura además de fidedigna que la simple medición de la glicemia como medio de control. Dentro de este contexto se planificó una investigación en pacientes Diabéticos tipo II, que fueran consultantes de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios, seleccionados de manera no aleatoria y que reunieran determinados criterios en relación a: que se les hubiese diagnosticado Diabetes Mellitus tipo II 2 meses como mínimo antes del estudio, ser mayor de 30 años; sin importar el sexo, la razón social, raza, ocupación, religión, ya que ésto no influye en los valores de la Hb A<sub>1c</sub>. No importó si se controlaban con hipoglucemiantes orales y/o dieta. Se excluyeron a todos aquellos que presentaran problemas renales, hemoglobinopatías muy evidentes o problemas que pusieran la vida en peligro. Para el efecto se revisaron los expedientes de los pacientes estudiados. Así se escogieron un total de 40 diabéticos y un grupo control de 10 considerados sanos, de edad similar. Todos debieron haber consultado en febrero de 1,985 y seguidos por 4 semanas. La finalidad era investigar el tipo de correlación entre la hiperglicemia diabética y la Hb A<sub>1c</sub>, la importancia de ésta a largo plazo en relación al control, así como el de la glicemia para ese mismo fin.

En nuestro medio por el desconocimiento relativo de su importancia, no se le ha dado el lugar que le corresponde, en el manejo del diabético; no existiendo prácticamente ninguna experiencia terapéutica de investigación. Con ésto se ha perdido la oportunidad

## REVISION BIBLIOGRAFICA

### Consideraciones Generales sobre Diabetes.

Con fines introductorios hablaremos someramente de algunos aspectos generales de la diabetes, en vista de que no consideramos pertinente ahondar en este tópico per se.

La diabetes mellitus es una de las enfermedades metabólicas y por ende multisistémicas más importantes y serias que se observa en la práctica médica. No se cuenta con datos exactos en cuanto a su frecuencia debido al subregistro y otros factores, sin embargo, se calcula que en algunos lugares pudiera ser del 2 al 6% de la población, y según el Comité Nacional de Diabetes de Estados Unidos en 1975 se reportó que 10 millones de norteamericanos tiene diabetes y que 38,000 mueren cada año debido a la misma y/o sus complicaciones. Se estima que 86,000 son niños menores de 15 años. El mismo comité agregó que el costo representado por la enfermedad fue de 5.3 billones de dólares (17, 22, 23). En nuestro medio se desconocen cifras exactas, pero hay razones para pensar que son proporcionalmente igual de altas. Dejando a un lado y por un momento las pérdidas en vidas y económicas, la calidad de vida del diabético se ve mermada, así como disminuídas las expectativas de vida (17, 22, 23).

La diabetes es una enfermedad ancestral y se tienen datos de que fue descrita en el Papiro de Ebers en el año 1,500 A.C. Fue Aretaeus el que nominó a la enfermedad como diabetes en el siglo primero y posteriormente se adicionó la palabra griega mellitus por el sabor dulce apreciado en la orina. Posteriormente descrita por múltiples autores en la civilización occidental, observándose un incremento en su frecuencia, que se ha atribuido a la calidad de dieta y a los patrones de trabajo, (17, 22, 23).

Cuadro 1

Comparación Entre la Diabetes Tipo I y II  
En Aspectos Clínicos

| Características                         | Insulino Dependiente  | Insulino No Dependiente                                |
|---|---|--|
| Terminología Anterior                   | Inicio Juvenil  | Inicio en la Madurez o Adul.                           |
| Edad de Inicio (Años)                   | Más frecuente en la niñez por lo general menor de 30                    | Más frecuente arriba de los 40, puede ser en la niñez. |
| Síntomas                                | Polidipsia, polifagia y poliuria.                                       | Posiblemente sea asintomática o sintomática.           |
| Tipo de Inicio de los síntomas.         | Abruptamente con frecuencia.  | Usualmente gradual (si hay síntomas)                   |
| Historia Familiar de Diabetes           | Poco común  | Común  |
| Asociación con un tipo de HLA           | No  | Sí   |
| Anticuerpos Anti-células de los Islotes | Frecuentemente presentes al inicio                                      | No presentes   |
| Patología en las Células de los Islotes | Insulinitis al inicio, marcada reducción de las células de los islotes. | Menor reducción en las células beta.                   |
| Estabilidad en los Niveles de Glicemia  | Fluctuaciones amplias   | Fluctuaciones menos marcadas/                          |
| Cetosis                                 | Frecuente   | Poco común   |
| Complicaciones Vasculares y Neuropatía  | Sí  | Sí   |
| Insulina Endógena                       | Insuficiente  | Presente en variables cantidades.                      |
| Insulino Terapia                        | Esencial  | Requerida en ocasiones                                 |

Fuente: Referencia 1.

Se puede concebir que la diabetes es un trastorno del metabolismo de los carbohidratos a consecuencia de alteraciones bihormonales (Insulina-Glucagón) caracterizada por complicaciones agudas y/o a largo plazo con lesiones multisistémicas, principalmente microangiopáticas demostrables por microcopia electrónica (17, 22).

Conforme se ha avanzado en la investigación se han comprendido muchos aspectos etiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos y terapéuticos. Se ha hecho más evidente su origen heterogéneo. También las formas de clasificación han variado. Para nuestros fines diremos someramente que se han hecho dos grupos importantes:

-la diabetes tipo I o dependiente de insulina (juvenil) y la diabetes tipo II no dependiente de insulina (del adulto). Situaciones ambas, que debemos considerar como dos aspectos diferentes de la misma enfermedad, dadas las características que tienen, según se aprecia en el cuadro No. 1 (1).

De igual manera ha ido progresando la terapéutica que se le puede ofrecer al enfermo. Dentro de este contexto, la calidad de los recursos con que se cuenta para evaluar si el plan terapéutico iniciado cumple con sus objetivos, ha aumentado. Actualmente se dispone del control glicémico seriado, de la medición de la glucosuria por medio de la glucocinta, y en fechas más recientes de la Hemoglobina glucosilada, de la cual hablaremos en detalle en este apartado.

Cada prueba tiene su cabida en el contexto de la diabetes y sólo se pueden comparar en algunos aspectos, en los cuales resultan ventajosas una y otras pruebas, dependiendo de lo que se quiera medir. Así, si se requiere de la mayor objetividad y en la cual

el paciente pudiera influir en mínimo grado, es decir, conocer la "historia glicémica" del paciente, en ese caso utilizaríamos la Hemoglobina  $A_{1c}$ .

### Consideraciones sobre la Hemoglobina $A_{1c}$ .

#### Aspectos Generales de la Hemoglobina.

Hemoglobina es el nombre que se le aplica a la proteína para el transporte de  $O_2$  que se encuentra en los eritrocitos. Debido a que representa alrededor del 90% del peso del eritrocito maduro, una importante proporción de la actividad de biosíntesis del normoblasto en desarrollo debe dedicarse a su producción. La Hb es una proteína conjugada, con un peso molecular cercano a 64,500. Aproximadamente un 96% de la molécula es proteína (globina) y el resto está representado por un grupo prostético muy coloreado, el Hem, un complejo de hierro y protoporfirina (32). Esta proteína, la globina, está formada de cuatro cadenas polipeptídicas que a su vez forman un tetrámero; cada cadena tiene un grupo Hem. La Hb del adulto está formada por dos cadenas alfa y dos beta. En el recién nacido predomina la Hb fetal, formada por dos cadenas alfa y dos gama. La cadena alfa está formada por 141 aminoácidos y la beta por 146. El orden de los aminoácidos determina el buen funcionamiento de la proteína. Existen variantes en cuanto a la clase de Hb, siempre dentro de límites normales. Así, está la llamada Hb del adulto normal, Hb A (alfa 2 y beta 2). Se calcula que más del 95% de la Hb del adulto sano es Hb A. También está la Hb fetal, que como ya dijimos, posee dos cadenas alfa pero difiere de la del adulto en que tiene dos gama en substitución de las beta. En el adulto sano sólo se sintetizan cantidades mínimas de Hb F, menos del 2.5%. Por otra parte existe la llamada hemoglobina  $A_2$ , que contiene cadenas alfa pero las cadenas beta se han substituido por cadenas delta. La Hb  $A_2$  represen-

ta menos del 3% de la Hb total del adulto sano.

### Hemoglobina $A_{1c}$ .

#### Historia.

El interés por el uso clínico de la Hb  $A_{1c}$  se ha incrementado desde que en 1962 Huisman y Dozy notaron primeramente la asociación que existía entre un aumento en la concentración de la Hb  $A_{1c}$  y la diabetes mellitus (25). Se menciona que fueron Allen, Schroeder y Balog (5) que aislaron por vez primera los componentes menores de la Hb A después de su traducción, los cuales fueron aislados por cromatografía de resina con recambio catiónico y se les designó con el nombre de hemoglobinas  $A_{1a}$ ,  $A_{1b}$ , y  $A_{1c}$  en orden de acuerdo a su elución cromatográfica (5). Esas observaciones fueron posteriormente confirmadas y ampliadas por Rahbar y colaboradores a finales de la década de los años sesentas.

#### Biosíntesis y Estructura.

Como dijéramos con anterioridad, el 90% de la Hb del adulto y niños mayores de 6 meses de edad es del tipo Hb A (alfa 2 y beta 2). Hb  $A_2$  (alfa 2 y delta 2) y Hb F (alfa 2 y gama 2) comprenden alrededor del 2.5% y 0.5% del total respectivamente (4). La síntesis de esos componentes menores es controlada por los genes de las cadenas alfa, gama y delta (25).

La cromatografía con recambio catiónico del líquido de lisis de los eritrocitos descubre cuatro componentes menores de la Hb, de la fracción principal de la Hb A, éstos son: Hb  $A_{1a}$ , Hb  $A_{1b}$  y Hb  $A_{1c}$ , llamados globalmente fracción menor de la Hb A. Son el resultado de una modificación no enzimática después de la traducción (síntesis) de la Hb A y constituyen el 3-7% de la Hb

total en sujetos normales (11). Para otros autores el valor puede variar así: del 3-6% (8, 20, 21) 4% (5, 4) del 5-7% (12) 5-8% (3) según esto, hay variaciones relativamente amplias, pero puede considerarse un margen entre 3-8% como normal. La Hb A<sub>1c</sub> es el más abundante de estos componentes menores (se calcula una concentración del 1.6% para Hb A<sub>1a</sub> y 0.8% para Hb A<sub>1b</sub>) (4), y se encuentra aumentada en pacientes con diabetes sacarina como consecuencia del aumento de la glicemia, en valores del doble de lo normal, del 6-12% (20, 21) para unos autores y mayor del 10% para otros (3).

En la Hb A<sub>1c</sub> una molécula de glucosa está unida al grupo amino N<sup>1c</sup> terminal de las cadenas beta en etapa inicial como base de Schiff, que ulteriormente experimenta reordenación de Amadori con producción de una forma estable de enlace de cetoamina, ver fig. 1, (4, 8, 9, 11, 14, 15, 20, 21, 29). Inicialmente se había pensado que la reacción sólo se llevaba a cabo en el grupo N amino terminal, de la cadena beta, sin embargo, investigaciones recientes han demostrado que la reacción no enzimática también puede ocurrir en el sitio del alfa N terminal y a nivel del épsilon amino, grupo de la lisina, en ambas cadenas alfa y beta de la Hb A (5, 12).

Otros autores mencionan que la glucosilación ocurre igualmente en el grupo amino terminal de la valina (8, 14, 20, 21). Este proceso entraña simple difusión de la glucosa a través de la membrana del eritrocito, con glucosilación lenta. Lo que hace pensar en una forma no enzimática. La reacción ocurre después de la síntesis de la Hb A, dentro del eritrocito durante los 120 días de vida de éste en la circulación. La unión de la glucosa a la Hb no ocurre enzimáticamente; por un mecanismo de dos etapas (ver fig. 1).

En la condensación inicial rápida y reversible se forma una base de Schiff (aldimina) que experimenta lentamente la reordenación de Amadori para producir una forma de cetoamina más estable. La formación de la base de Schiff es rápida, depende de la concentración de la glucosa y es fácilmente reversible con la diálisis de la muestra o al disminuir la concentración de glucosa. La fácil reversibilidad de la base de Schiff explica el fenómeno de "glucosilación rápida" descrito por muchos autores, pues, esta forma de Hb A<sub>1c</sub> presenta elución en la resina de intercambio catiónico con la misma movilidad que la forma cetoamina, más estable.

Esta base de Schiff inestable por su reversibilidad fue estudiada por Goldstein y col. (13) quien la llamó la forma lábil de la Hb A<sub>1c</sub>, que forma del 10 al 20% del total de Hb A<sub>1c</sub> y puede ser eliminada mediante la incubación de los eritrocitos en solución salina, y así evitar cifras alteradas en el momento de medir la forma estable, es decir, la cetoamina, que representa el 80%-90% del total (13). Esta es la que realmente refleja períodos largos de hiperglicemia (4-6 semanas o de 60-90 días o bien de 2-3 meses, dependiendo del autor). Contrasta con esto, la otra que refleja cambios agudos en la glicemia sin ningún valor práctico. Este mismo autor agregó que si en mediciones seriadas de Hb A<sub>1c</sub> se observa un incremento de 1 a 2% (verbi gratia 9 a 11%) esto podría representar cambios debidos a la forma lábil de Hb A<sub>1c</sub> por variaciones recientes en la glicemia; lo que se puede evitar como anteriormente mencionamos, incubando los eritrocitos con solución salina o dializando el hemolizado (13).

Aunque la forma de cetoamina es una configuración más estable, hay equilibrio entre las dos formas que, sin embargo, favorece netamente a la cetoamina. Este equilibrio se comprueba al descubrir que por hidrólisis ácida suave, se liberan glucosa y manosa de Hb A<sub>1c</sub>

con un cociente de 4:1. La epimerización en el carbono 2 ocurre después de la inversión de la reordenación de Amadori y origina formación de manosa. El tratamiento con ácido peryódico de la Hb A<sub>1c</sub> reducida con borohidruro produce principalmente ácido fórmico a diferencia de formaldehído, lo cual indica que la reducción ocurrió en el carbono 2. en consecuencia la cetoamina es la forma predominante (11). Se obtuvo comprobación adicional de la reordenación de Amadori por hidrólisis ácida suave de la Hb A<sub>1c</sub> y por liberación de hidroximetilfurfural (5-HMF); la formación de 5-HMF, identificada por el aspecto característico del aducto formado con el ácido tiobarbitúrico (TBA), es específica para las hexosas con enlace de cetoamina y es la base para un método químico que descubre la glucosilación total de cetoamina de las proteínas, (11).

Las Hb A<sub>1a1</sub> y A<sub>1a2</sub> son los aductos N terminales de cadena beta de fructosa 1,6 difostato y glucosa-6-fosfato, respectivamente, en tanto que se considera que la Hb A<sub>1b</sub> resulta de la deaminación de la cadena beta de la Hb A<sub>1c</sub>. Así como se mencionó antes, también la glucosilación ocurre en el grupo amino terminal de la cadena alfa y de los grupos épsilon amino de los residuos de lisina y valina de las cadenas alfa y beta. La magnitud de la glucosilación en los diversos sitios aumenta proporcionalmente, lo cual indica que la realización de este proceso es un acontecimiento general e inespecífico, cuya magnitud es regida principalmente por la concentración predominante de glucosa y por las reactividades relativas de los diversos grupos amino, (11).

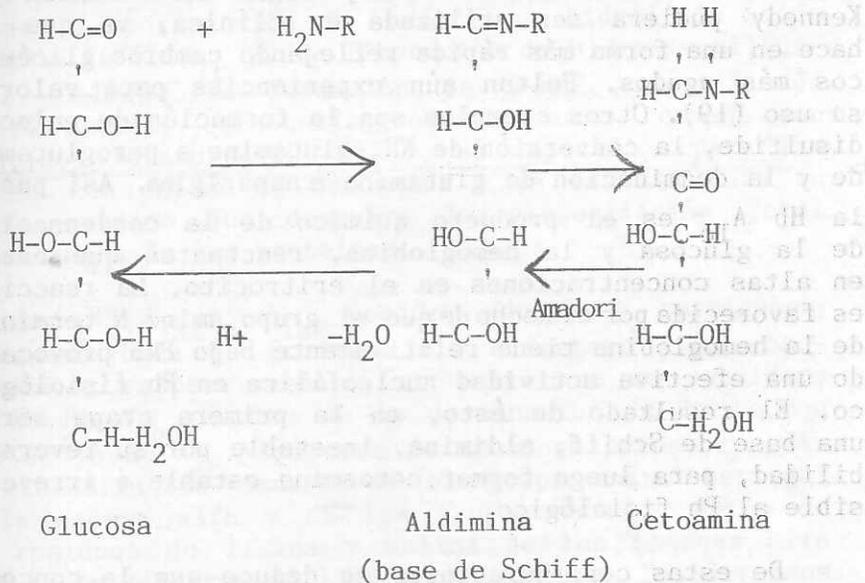
A Guisa de resumen diremos que la experiencia ha demostrado que la conversión de la Hb A a Hb A<sub>1c</sub> es un evento lento de postsíntesis (de Hb A) que ocurre durante los 120 días de vida del eritrocito de forma continua. Esta conclusión se basa en los bajos niveles

de Hb A<sub>1c</sub> en pacientes con hemólisis; otro aspecto importante es la conversión extremadamente lenta de la Hb A a Hb A<sub>1c</sub> lo que sugiere como ya se dijo, un carácter no enzimático del proceso. Hay sólo unos pocos ejemplos de modificaciones no enzimáticas de las proteínas conocidas hasta la fecha que ocurran in vivo; entre éstas están la glucosilación no enzimática de la albúmina que incluso es cuantificable y según la revisión de Kennedy pudiera ser utilizada en clínica, ya que lo hace en una forma más rápida reflejando cambios glicémicos más agudos. Faltan aún experiencias para valorar su uso (19). Otros ejemplos son la formación de enlaces disulfide, la conversión de NH<sub>2</sub>-glutamine a peroglutamide y la deaminación de glutamina a asparigina. Así pues, la Hb A<sub>1c</sub> es el producto químico de la condensación de la glucosa y la hemoglobina, reactantes que están en altas concentraciones en el eritrocito. La reacción es favorecida por el hecho de que el grupo amino N terminal de la hemoglobina tiene relativamente bajo Pka provocando una efectiva actividad nucleofílica en Ph fisiológico. El resultado de esto, en la primera etapa sería una base de Schiff, aldimina, inestable por su reversibilidad, para luego formar cetoamina estable e irreversible al Ph fisiológico.

De estas consideraciones se deduce que la concentración de Hb A<sub>1c</sub> depende del tiempo en que se haya presentado la hiperglicemia en el diabético mal controlado, ya que está bien demostrado que cuando a éste se le coloca a niveles normoglicémicos, tiene un control aceptable, las concentraciones de Hb A<sub>1c</sub> bajan a lo normal (4).

Figura # 1

Biosíntesis y Estructura de Hb A<sub>1c</sub>



Interacción no enzimática de la glucosa con grupos amino. Se forma fácilmente la aldimina (base de Schiff) lábil y fácilmente reversible. La aldimina presenta enolización lenta en la configuración cetoamina más estable por la reordenación de Amadori. (11)

Utilidad Clínica de la Hb A<sub>1c</sub>

Recalquemos aún más en las siguientes consideraciones. Fundándonos en los datos vertidos acerca de la estructura y biosíntesis, es patente que la Hb glucosilada (como ya se mencionó) se forma lentamente y de manera irreversible por condensación de dos reactivos abundantes en el hematíe: glucosa y hemoglobina. Por la acumulación continua de la hemoglobina glucosilada es patente que la concentración de este componente debe manifestar el promedio de la concentración de glucosa que advierten los hematíes durante su vida. Se han obtenido pruebas directas de esta relación, apoyadas en las circunstancias siguientes: 1. Disminución de la concentración de la Hb A<sub>1c</sub> después que en los diabéticos se logra dominio óptimo de la glicemia. 2. Muchos estudios que demuestran relación entre la hemoglobina glucosilada y diversos índices de glicemia diabética. 3. Magníficas correlaciones entre la valoración clínica del nivel de control del diabético y la concentración de Hb A<sub>1c</sub> (11). De lo anterior podríamos deducir lo siguiente:

- A. Que la medición de la Hb A<sub>1c</sub> es de utilidad para el diagnóstico y monitoreo de la diabetes principalmente la juvenil y la del embarazo.
- B. La relación bastante estrecha entre anomalías o secuelas, y el control de la glucosa que se puede documentar por la medición de la Hb A<sub>1c</sub> en el diabético.

La Hb A<sub>1c</sub> Como diagnóstico de Hiperglicemia:

Varios investigadores han insinuado la posibilidad de utilizar la Hb A<sub>1c</sub> como indicador del diagnóstico de diabetes. Se basan en el hecho de que la tradicional prueba de tolerancia de la glucosa se ve afectada adversamente por factores tales como la edad, ingesta previa

de carbohidratos, actividad física, hora del día en que se hace la prueba. Agregando que ésta es tediosa, poco placentera e inconveniente. Según esto, la Hb A<sub>1c</sub> podría sustituir eventualmente a la prueba de tolerancia a la glucosa en algunas ocasiones. En un estudio de Dumm y Col. (18) se combinó la medición de Hb A<sub>1c</sub> y la glicemia en ayunas, obteniendo buenos resultados al diagnosticar pacientes diabéticos y encontrando correlación positiva con la glicemia en ayunas, no requiriendo la prueba de tolerancia. En la revisión de Flock y Col. (18) donde se midió la Hb A<sub>1c</sub> en 300 indios Pima, se encontró una distribución unimodal de ésta en las edades comprendidas entre los 15 y 24 años, pero fue bimodal en los mayores de 25 años. La bimodalidad de este grupo fue interpretada como indicador de que una subpoblación con diabetes podría ser identificada mediante la cuantificación de Hb A<sub>1c</sub> al encontrarse elevada.

También está la experiencia de Dods y Bohmay (18), la de Frase y Co., Dietzrael y Kajlrgaar en donde concluyen de igual manera. Se puede obtener ventajas de la combinación de estos tests, los cuales identificarán diabéticos que requieren tratamiento. En donde si hay un incremento en la concentración de la glucosa post-prueba, el problema es de ese momento, y si el incremento es a nivel de Hb A<sub>1c</sub> el problema ha persistido por algún tiempo. Sin embargo, a título personal considero que no es éste el lugar que le corresponde al uso de Hb A<sub>1c</sub>, aunque en algunas circunstancias pudiera tener cabida (9, 18).

#### Utilidad como Monitoreo del Control del Diabético.

Gran cantidad de experiencias han confirmado la utilidad de la Hb A<sub>1c</sub> para monitorizar el control de la glicemia, en diabéticos tipo I, tipo II y diabetes

gestacional dependiente de insulina (18). Esto quedó demostrado cuando a pacientes con diabetes tipo I bajo control hospitalario, les tomó retornar aproximadamente de 4 a 6 semanas a valores normales la concentración de Hb A<sub>1c</sub> (18, 20). De este modo, el concepto de que la simple determinación de Hb A<sub>1c</sub> refleja el promedio de la concentración de glicemia sanguínea de las 4 a 6 semanas anteriores quedó establecido. Se le ha encontrado bastante utilidad a esta medición en pacientes ambulatorios en los cuales la normalización de la glicemia requiere períodos prolongados.

Distintos estudios apoyan la moción a favor de que la elevación de la Hb A<sub>1c</sub> se relaciona con hiperglicemia y que durante 4 a 6<sup>1c</sup> semanas o de 1 a 2 meses, un estado de mantenimiento en límites euglicémicos, provocará un retorno a la normalidad los valores de la Hb A<sub>1c</sub>. De esto modo se refleja el acontecer de la glucosa sanguínea y su actividad metabólica, cuando se utiliza a ésta como parámetro. Vale recordar aquí que estudios de Fitzgibbons (8) demostraron que la edad de los eritrocitos no influye de manera importante en la concentración de la Hb A<sub>1c</sub>. Tanto en los eritrocitos considerados como jóvenes como aquellos llamados viejos tienen incrementada la Hb A<sub>1c</sub> cuando no hay un buen control glicémico.

Se ha mencionado con bastante insistencia la utilidad más acentuada de la Hb A<sub>1c</sub> en pacientes con diabetes tipo I, en quienes la glicemia puede experimentar variaciones amplias; se ha aducido que estas variaciones de la glicemia rara vez ocurren en diabéticos tipo II sometidos a tratamiento alimentario, con hipoglicemiantes orales o de ambas maneras, (11). Sin embargo, la experiencia de Boden y Col. (18) al manejar diabéticos tipo II obtuvo notables resultados que aprueban el uso de dicha prueba en este tipo de pacientes, (18).

En relación con los hipoglicemiantes orales, la experiencia de Schultz y Col. es bastante satisfactoria. Encontró que cuando los pacientes se mantenían en límites euglicémicos, por terapéutica la concentración de Hb A<sub>1c</sub> se mantenía en la gama de la normalidad. Por el contrario, cuando se utiliza placebo al substituir el hipoglicemiante y haber hiperglicemia, la Hb A<sub>1c</sub> se incrementó, retornando a la normalidad cuando la hiperglicemia se controló. Los mismos resultados se obtuvieron cuando el paciente era manejado sólo con dieta (25). Los trabajos de Clarke y Col., el de Flock y Col., con los indios Pima, encontró al medir Hb A<sub>1c</sub> en diabéticos tipo II que el 99% de los que tenían arriba de 14.5% presentaban glicemia en ayunas mayor de 140 mgs%. El trabajo de Boden y Col. (18) reveló que la Hb A<sub>1c</sub> tiende a elevarse más rápido durante la hiperglicemia y tarda más en regresar a la normalidad conforme el paciente va tornándose euglicémico, en una y de 4 a 6 semanas respectivamente. De este modo, son varios los autores que recomiendan el uso de la Hb A<sub>1c</sub> en el paciente diabético tipo II, principalmente cuando es manejado de una forma ambulatoria.

El uso de Hb A<sub>1c</sub> ha quedado bien demostrado en pacientes embarazadas con diabetes (18).

### Hemoglobina Glucosilada y Secuelas diabéticas.

De los estudios en animales se ha alzado la vista hacia el posible papel que pudiera jugar la Hb A<sub>1c</sub> asociado con las secuelas diabéticas.

Bloodwarth y Engerman encontraron que al normalizar la glicemia en perros "diabéticos" se eliminaba la retinopatía. El trabajo de Mauer y Col. en ratas reveló que al tornarles euglicémicas se corregían las lesiones glomerulares vistas por microscopía electrónica (18).

Estos hallazgos han alentado la investigación de Hb A<sub>1c</sub> para monitorizar el control de la glicemia a largo plazo y evitar las secuelas de su "descontrol". Desdichadamente, los hallazgos en el hombre son muy controversiales.

Algunos datos interesantes relacionados con los cambios ocurridos en distintas células cuando se mejora la glicemia son por ejemplo: que las funciones de las células blancas (medida por su adherencia a columnas de vidrio), supervivencia de las células rojas (medida por radioactividad del sodio y Cromo<sup>51</sup>), la hiperagregabilidad y el metabolismo anormal de los lípidos como posibles factores de problemas vasculares. Peterson y Col. (18) encontraron correlación positiva entre la concentración de Hb A<sub>1c</sub> y triglicéridos séricos en estudios de control de glucosa. También se encontró la misma correlación con el colesterol, sin embargo, hay otros trabajos que no informaron el mismo resultado (7, 18), tampoco ha sido concluyente la correlación de Hb A<sub>1c</sub> y lipoproteínas de alta densidad (7, 18).

Las investigaciones de Flock y Col. son interesantes, ya que observaron que la prevalencia de retinopatía diabética fue mayor en pacientes en los que la Hb A<sub>1c</sub> se encontraba incrementada (18). Santiago reportó que la filtración de fluoresceína disminuyó cuando la glicemia y la Hb A<sub>1c</sub> se normalizaron en diabéticos (18). Estudios que investigaron la relación engrosamiento de la membrana basal capilar, encontraron una disminución de su espesor cuando la concentración de Hb A<sub>1c</sub> se mantuvo en la normalidad (18). Otro trabajo reveló un mejoramiento en la presión sistólica en diabéticos con Hb A<sub>1c</sub> normal. La utilidad de este campo queda aún por establecerse y serán nuevas investigaciones las que alumbrarán esta incertidumbre. Recientemente ha llamado la atención de los investigadores las conse-

cuencias fisiopatológicas per se de la glucosilación de la hemoglobina. En un trabajo de Dietzel (6) se encontró que la Hb A<sub>1c</sub> tiene incrementada su afinidad por el O<sub>2</sub> y de este modo reducida su capacidad para cederlo a los tejidos. El organismo diabético reacciona aumentando su capacidad de transporte de O<sub>2</sub> y la concentración de 2,3 difosfoglicerato. Estos mecanismos compensatorios no pueden ser mantenidos indefinidamente. Se desconoce la significación clínica a largo plazo de estos acontecimientos, más aún de la glucosilación de otras estructuras químicas u orgánicas; quedará en nuevas investigaciones de resolución final (5, 6).

#### Métodos para determinar Hb A<sub>1c</sub>.

La glucosilación de la hemoglobina se estima en la actualidad por dos métodos fundamentales que dependen de distintos principios y dan resultados independientes que, sin embargo, se relacionan.

Los métodos cromatográficos dependen de un cambio neto de la carga de la molécula de hemoglobina cuando se modifica la posición N terminal de la cadena beta. De esta manera los componentes de la Hb A<sub>1c</sub> experimentan elución fácilmente de la resina de recambio catiónico y pueden analizarse cuantitativamente y expresarse en forma de hemoglobina total. Es menester percatarse que los grupos N terminal de las cadenas beta no han modificado suficientemente la carga neta para aumentar la movilidad y en consecuencia no se estiman por estas técnicas. Estas separaciones cromatográficas son principalmente sensibles a cambios menores en Ph y temperatura del amortiguador, que pueden afectar de manera importante los valores obtenidos. Este método es el original y más usado; pueden utilizarse microcolumnas, las cuales, según Abraham y Col. (18) tienen mayores ventajas para el clínico. Los sistemas cromatográficos bajo presión han mejorado los resultados.

La separación fundada en diferencias en las cargas es la base de la cromatografía estándar en columnas de Biorex-70, el enfoque isoeléctrico, la cromatografía en líquido de alto rendimiento y los equipos de microcolumna en boga actual. Estas últimas columnas miden la suma de la Hb A a-c (llamadas hemoglobinas rápidas) pero desdichadamente son particularmente sensibles a cambios en la temperatura y en el Ph. En términos generales, los métodos que dependen de cambio en la carga no son fácilmente susceptibles de estandarización ni a procedimientos de control de calidad a largo plazo.

Este trabajo empleará el método de cromatografía propuesto por Schnek y Schroeder, comercializado por Beohringer Mannheim, el cual se describe en otro apartado.

El otro tipo general de métodos entraña estimación química directa de la glucosilación total. En un procedimiento, el método TBA, se generan compuestos de furfural a partir de las fracciones de carbohidratos ligados a cetoamina por el calentamiento en medio ácido y se hace el análisis colorimétrico cuantitativo con el ácido 2-tiobarbitúrico. Esta prueba tiene la ventaja que se efectúa con facilidad y brinda una valorización fidedigna de la glucosilación total. Es específica para la forma estable de cetoamina y es particularmente adecuada para procedimientos de control de calidad y estandarización de laboratorio (5, 11).

En fecha reciente, se han presentado diversos métodos nuevos y prometedores. Existe un método primario y muy sensible para la estimación de glucosilación total en cantidades muy pequeñas de proteína (0.5 mgs% de Hb). El método depende de la estimación fluorométrica del formaldehído liberado por la oxidación de la proteína con peróxido.

Recientemente Galick y Col. describieron un nuevo

método cromatográfico prometedor que difiere netamente de los demás procedimientos cromatográficos. Se utilizan cuentas de poro grande (Glycogel B) con ácido fenil borónico inmovilizado. Las cadenas laterales del ácido borónico forman complejos reversibles con los grupos hidroxilo adyacentes de fracciones de carbohidratos (p. ej. hexosa ligada a cetoamina) que se presentan en las proteínas, con retención selectiva resultante de proteínas glucosiladas. Estas últimas pueden someterse a elución específica de las cuentas con glucosa. Los primeros resultados con este método sugieren que la glucosilación explica aproximadamente el 70% de la fracción de Hb A<sub>1c</sub> aislada por cromatografía de recambio catiónico en un hemolizado. Ello es compatible con la observación de diversos tipos de sustancias que no son glucosa susceptible de modificar el aminoácido N terminal de la cadena beta (carbamilación como sucede en la uremia). Otra técnica pregonada por Beccaria y Col. (18) es la llamada del foco isoelectrico de la Hb A y la Hb A<sub>1c</sub>. Se argumentan ciertos beneficios de esta prueba en relación a la cromatografía, como lo son los problemas del lavado de eritrocitos, extracción de solventes orgánicos, tiempo consumido por la cromatografía con múltiples amortiguadores. Faltan estudios en este campo. Finalmente otra manera de medir la Hb A<sub>1c</sub> es el radioinmunoensayo con sólo el 10% de reactividad cruzada con Hb A<sub>1a-b</sub>, sin embargo, los costos y dificultades que plantea lo hace imposible, pero sobre todo impráctico (18).

#### Limitación de la Valoración de Hb A<sub>1c</sub>.

En el cuadro No. 2 enumeran diversas circunstancias en las cuales los procedimientos de tipo cromatográfico originan valores anormales falsos. Estados de la índole de uremia, ingreso de aspirina, antibioterapia e ingreso de alcohol pueden producir concentraciones

aumentadas falsas de Hb A<sub>1c</sub> por las técnicas cromatográficas. Estos efectos dependen de cambios en la carga de la molécula de Hb producidos por modificaciones después de la traducción que ocurren por mecanismos diferentes de la glucosilación. Por ejemplo: la Hb A es modificada en pacientes con uremia por el cianato que deriva de la urea, lo cual produce especies de Hb carbamilada con la movilidad de Hb A<sub>1c</sub>. Estas especies de Hb carbamilada producen cifras aumentadas falsas de Hb A<sub>1</sub> en la uremia al emplear las técnicas de TBA. Se aplican consideraciones semejantes al ingreso de aspirina, antibióticos y alcohol.

La presencia de Hb F y también de algunas otras variantes de Hb con carga negativa poco corriente, por ejemplo: Hb H y Hb I, también puede producir aumento notable de la concentración de Hb A<sub>1</sub> a causa del cambio de las cargas moleculares. En cambio, sujetos con variantes de Hb, de la índole de Hb S, Hb C o Hb D, presentan cifras bajas falsas porque las Hb con carga más positiva se conjugan más fuertemente a la resina de recambio catiónico. Debe recordarse que la concentración de Hb glucosilada (estimada por cualquiera de los métodos) disminuirá de manera importante en sujetos con disminución de la vida de los eritrocitos (por ejemplo sujetos con anemia o uremia) o enfermos con eritropoyesis activa (embarazo), (11).

Hoy es práctica frecuente efectuar cromatografía directa del producto de lisis de sangre entera, lo cual puede producir artefactos en dos circunstancias; en muestras de sangre hiperlipémicas, el aumento de la fracción de hemoglobina "rápida" puede resultar de trastorno por la lactescencia. Además, cuando se emplean métodos de columna rápida para estimar la Hb A<sub>1c</sub>, se medirán cantidades variables de las especies lábiles de aldimina de Hb A<sub>1c</sub> junto con la Hb A<sub>1c</sub> de

cetoamina estable. Este problema no se presenta si los los hemolizados se someten a diálisis adecuada antes de la cromatografía.

La estimación específica de la glucosilación total de Hb valiéndose de métodos químicos, por ejemplo, el de TBA, evita todas las complicaciones mencionadas con excepción del efecto que resulta de la disminución de la vida de los hematíes.

### Cuadro # 2

#### Estados que Originan Cifras Anormales Falsas de Hemoglobina Glucosilada Hb A<sub>1c</sub>

---

Estados que Originan Aumentos Falsos de la Hb A<sub>1c</sub>:

Anomalías Cromatográficas:

- Hiperlipemia (por Lactescencia)
- Aumento de la Temperatura, del Ph del amortiguador o ambas cosas
- Variantes de Hb con carga negativa, V.g. Hb F
- Hiperglicemia aguda ("glucosilación rápida")

Otras Modificaciones después de la Traducción de la Hb:

- Aspirina (acetilación)
- Antibióticos (peniciloilación)
- Uremia (carbamilación)

Estados que Originan Concentraciones Bajas Falsas de Hb A<sub>1c</sub>:

Anomalías Cromatográficas:

- Cifras bajas de temperatura, Ph del amortiguador, o ambas
- Variantes de Hb con carga positiva, V.g. Hb S o Hb C
- aumento de la destrucción, V.g. en la anemia hemolítica
- Eritropoyesis activa, V.g. embarazo
- Transfusiones recientes

---

Fuente: Referencia 11.

## MATERIAL Y METODOS

### Población de Estudio

En la presente investigación se estudiaron 40 pacientes diabéticos tipo II, a los cuales se les diagnosticó Diabetes Mellitus más de 2 meses antes de ingresar al estudio. Se tomó un grupo control de 10 pacientes considerados sanos, es decir, libres de diabetes.

### Características de la Población de Estudio:

- 1.- Se escogieron 40 pacientes diabéticos tipo II, de manera no aleatoria. Se dividió en 2 grupos:
  - Grupo "A" (mal controlados): formado por 20 pacientes con glicemias mayores de 150 mgs% pre-prandiales
  - Grupo "B" (buen control): Formado por 20 pacientes con glicemias menores de 150 mgs% pre-prandiales

Tendrán las Características:

- Podrán ser manejados con hipoglicemiantes orales y/o dieta. Aquellos que se les trató con hipoglicemiantes, se les administró con fines de estandarización, un hipoglicemiante conocido, glibenclamida, del mismo lote de la casa Boeheringer Mannheim, todo el tiempo que duró el estudio.
- La edad a tomarse en cuenta fué de 30 años o más; no tuvo importancia para fines de nuestro estudio, el sexo, la raza, ocupación, ni la religión o razón social, ser alfabeto; sin alteración renal evidente ni hemoglobinopatías obvias o enfermedades que pongan la vida en peligro.
- Se consideró necesario el hecho de que hubiese control glicémico en las 4 semanas anteriores al estudio, para conocer los valores previos a éste. (1-32)

## Procedimiento

- 1.- Revisión del expediente clínico de cada paciente.
- 2.- La investigación se efectuó en 2 etapas, que consistieron:

1o.- Después de la escogencia de los 40 pacientes que llenaron los requisitos mencionados, se les tomó una muestra sanguínea para la medición de Hb A<sub>1c</sub> que se procesó de acuerdo a la técnica de Schneck Schroeder (3).

- Así mismo se tomó una muestra de glicemia preprandial, que con el fin de estandarización, se hizo con el método de Haemo-Glukotest<sup>R</sup> 20-800 R y reflectómetro Reflolux<sup>R</sup> de la casa Boeheringer Manheim.

- Se les efectuó un monitoreo de la glicemia, que consistía en una medición semanal de ésta por el método ya mencionado, por 6 semanas.

- En el transcurso del estudio se hizo hincapié en todos los pacientes diabéticos en el plan educacional, de acuerdo a: 1-) el paciente y su enfermedad, 2-) el paciente, su enfermedad y la familia y 3-) el paciente, su enfermedad, la familia y la sociedad.

2o.- Finalizadas las 6 semanas se procedió a efectuar otra medición de Hb A<sub>1c</sub> con el fin de conocer la variabilidad de ésta, en función con la calidad del control de la diabetes que se hubiese conseguido durante este período. Se tomó un período de 6 semanas ya que es el tiempo que se requiere para que hayan cambios en la Hb A<sub>1c</sub> en función con la calidad del metabolismo de la glucosa. Se considera mal control (hiperglicemia sostenida) una concentración de Hb A<sub>1c</sub> mayor de 11% (3) para fines del estudio.

## Determinación del Grupo Control:

- Grupo "C" (sanos) Control: Formado por 10 pacientes sanos, glicemia menores de 120 mgs% pre-prandial.

## Tendrán las Características:

- A excepción de no ser diabéticos tuvieron las mismas características en cuanto a edad, sexo, razón social, ocupación, alfabetas y religión.
- Tuvieron un control de Hb A<sub>1c</sub> inicial y final y monitoreo de la glicemia por 6 semanas igual que los diabéticos.
- Concentración de Hb A<sub>1c</sub> normal (euglicemia sostenida) menor de 11% (3)

## Tratamiento Estadístico de los Resultados:

De acuerdo a las técnicas estadísticas (30):

- análisis de medidas repetidas
- coeficiente de correlación (Pearson)
- "t" de Student

Nota: Por recomendación de los fabricantes del producto, Hb A<sub>1c</sub>, (casa Boeheringer Manheim), se consideró como normal un valor de Hb A<sub>1c</sub> menor de 11% y una concentración mayor de 11% como resultado de hiperglicemia diabética (3).

## Método de medición de la Hemoglobina Glucosilada (Hb A<sub>1c</sub>)

Método de Schneck y W. A. Schroeder: (3) Con Eliminación de la Hb A<sub>1c</sub> Lábil.

## Fundamento:

La hemoglobina de una muestra hemodializada es ligada a un intercambio de iones, las fracciones son eluidas.

La extinción de la fracción de Hb A<sub>1c</sub> es indicada como porcentaje de la extinción de la hemoglobina total.  
Muestra:

- Sangre total heparinizada o con EDTA

Reactivos:

# 1 Hemolizante: Detergente al 0.1%

# 2 Solución de elución para Hb A<sub>1c</sub>: Tampon fosfato, aproximadamente 40 mmol/l Ph 6.7.

# 3 Solución para "otras hemoglobinas" (de elución): Cloruro sódico, aprox. 400 mmol/l.

Además se requiere de columnas y de resina de intercambio catiónico aprox. 1 gramo/columna.

Preparación y Estabilidad de las Soluciones:

Sol. 1,2,3 emplear el contenido sin diluir.

Estabilidad sin diluir: a + 15 - 25°C hasta la fecha de caducidad indicada.

Preparación:

Hemolizar la sangre total inmediatamente.

Sangre heparinizada o con EDTA

Estabilidad: 24 hrs. a + 15 - 25°C, 5 días a + 2 - 8°C

Pipetear en un tubo de ensayo:

Sol. # 1 (hemolizante): 0.20 ml

Sangre total, sangre heparinizada o EDTA: 0.05 ml

Se dejará estar 10 minutos; durante este tiempo agitar aprox. dos veces enérgicamente.

Estabilidad del hemolizado: 6 días + 2 - 8°C

Preparación de la determinación:

Aprox. 15 minutos antes de efectuar la determinación, llevar la solución 2 y las columnas a 23°C.

Retirar primero el tapón superior de la columna y después el cierre inferior.

Debe observarse este orden para evitar la formación de burbujas de aire. Colocar un tubo debajo de la

columna; la velocidad de elución no deberá exceder más de 6 gotas por minuto; apretar el disco superior sobre el relleno de la columna sin comprimirlo, empleando una varilla de vidrio. Dejar salir el líquido hasta que se pare automáticamente en el nivel del disco superior.

Método de determinación:

Longitud de onda: Hg 405 nm

Espectrofotómetro: 415 nm

Cubeta: 1 cm de paso de luz

Temperatura de trabajo: 23°C

Medición de la Hemoglobina A<sub>1</sub>:

- Pipetear directamente sobre el disco de la columna:

. Hemolizado: 0.5

. Dejar penetrar el hemolizado en la columna.

- Pipetear la solución de 2 a lo largo de la pared de la columna: 0.20 ml

. Dejar salir el eluato completamente y desecharlo

. Colocar un tubo debajo de la columna

. Solución # 2: 4.00 ml

. Recoger el eluato (tiempo requerido aprox. 30 minutos) mezclar bien y medir la extinción E<sub>1</sub> en el tiempo de 30 minutos.

Medición de las "otras hemoglobinas"

- colocar un tubo debajo de la columna:

. sol. # 3 : 4.00 ml

. Recoger el eluato (duración aprox. 10 minutos).

. Agua destilada: 15 ml

. Mezclar bien, medir la extinción E<sub>2</sub> en el término de 5 minutos.

Cálculo:

E<sub>1</sub> = extinción de la fracción Hb A<sub>1</sub>

$E_2$  = extinción de las "otras hemoglobinas"  
 $E_1 + (4.75 \times E_2)$  = extinción de la hemoglobina total

Fórmula:

$$\%Hb A_{1c} = \frac{E_1}{E_1 + (4.75 \times E_2)} \times 100$$

Técnica de Medición de la Glicemia Sangünea: (3)

Para una mejor estandarización de los resultados, se procederá a la medición de la glicemia en todos los pacientes con el método de Haemo-Glukotest 20-800 R y reflectómetro Reflolux de la casa Boehring Manheim.

El método consiste:

Instrumentos:

- 1.- Haemo-Glikotest 20 - 800 R: Tiras reactivas para la medición de la glicemia sanguínea, capaz de cuantificar niveles de glucosa comprendidos entre los 20 - 800 mgs/100ml (1-44 mmol/l)
- 2.- Reflolux: Reflectómetro de 35 mm de alto, 98 de ancho y 180 mms de largo; peso de 270 grs, voltaje 6 V CD.

Procedimiento:

- 1.- Se procede a la calibración del reflectómetro, con una tira de Haemo-Glukotest 20 - 800 R de empaque nuevo, especial para la calibración.
- 2.- Se prosigue introduciéndose una tira de Haemo-Glukotest sin usar, para rectificación por el minicomputador, de sí se está procediendo adecuadamente.
- 3.- En la tira reactiva se coloca, seguidamente, una

gota de sangre en la zona de prueba de ésta y se enciende el cronómetro integrado al reflectómetro.

- 4.- A los 60 seg. suena una alarma que indica que debe limpiarse la sangre de la tira.
- 5.- Limpia la tira se introduce en el aparato y se espera una segunda alarma (60 seg. después); se procede a cerrar la cubierta del reflectómetro y se lee el nivel de glicemia en la pantalla de Quarzo de éste en dígitos, dada en mgs/100 ml en un rango de 40-400 mgs/100ml (2.2 -22 mmol/l).

### Análisis de Variables

Con el objeto de dar mayor claridad a la presente investigación, consideramos como principales variables: La glicemia del paciente y la concentración de la Hb A<sub>1c</sub>. Dentro de este contexto a la primera se le consideró como independiente y a la segunda como dependiente, esquematizando:

Plan Terapéutico:

- a) medicamentos
  - .insulina
  - .hipoglucemiantes orales
- b) Actividad
- c) Dieta
- d) Plan educacional



### NOTA:

Todos los procedimientos fueron realizados por el autor, previo entrenamiento.



CUADRO A

Presentación De Resultados Del Análisis De Medidas Repetidas Sobre

El Comportamiento Glicémico De 50 Sujetos Diabéticos

Y No Diabéticos En Relación A Niveles De Hb A<sub>1c</sub> En 6 Semanas.-

Febrero - Mayo 1,985

HGSJDD

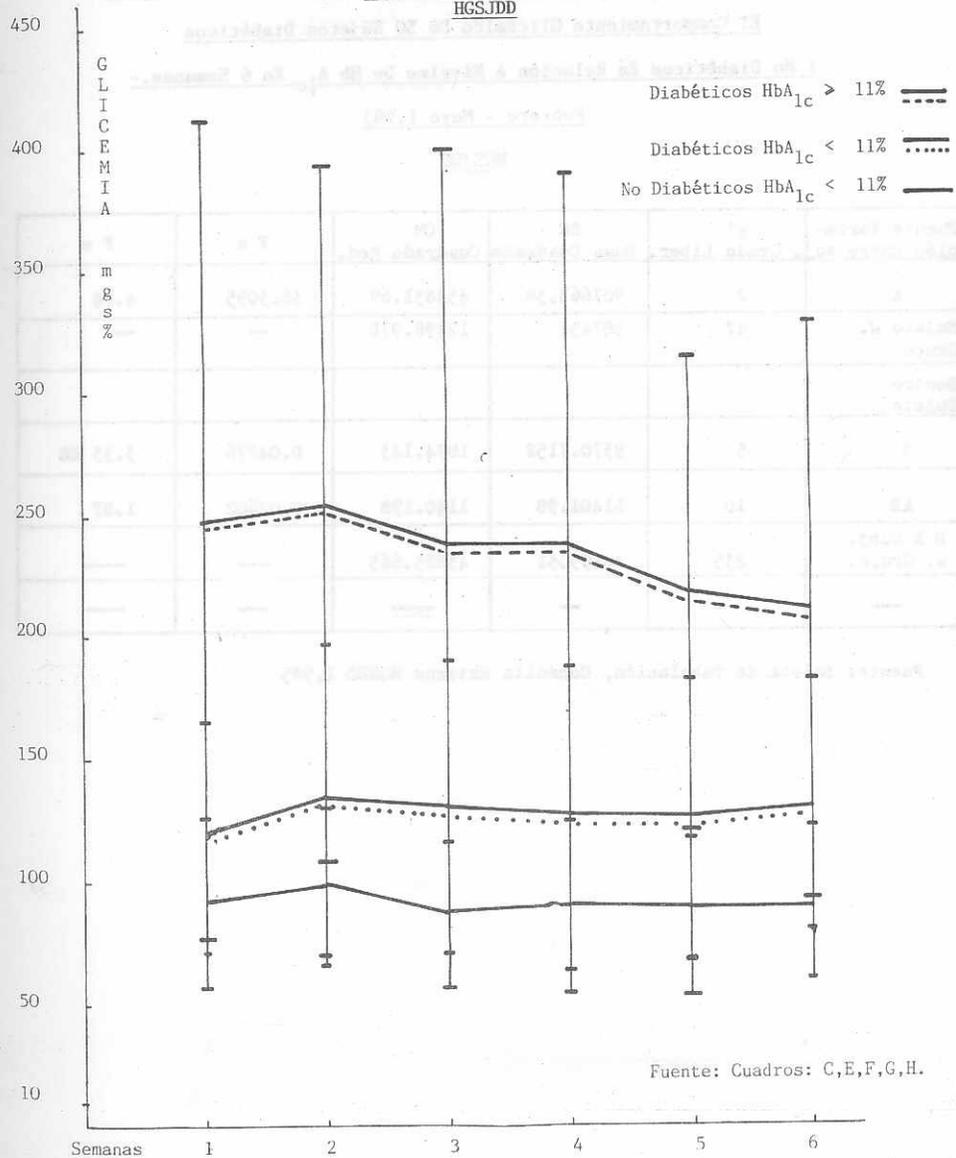
| <u>Fuente Variación Entre su.</u> | <u>g' Grado Liber.</u> | <u>SC Suma Cuadrado</u> | <u>CM Cuadrado Med.</u> | <u>F *</u> | <u>F e</u> |
|-----------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|------------|------------|
| A                                 | 2                      | 907663.38               | 453831.69               | 36.3095    | 4.04       |
| Sujeto W. Grupo                   | 47                     | 587452                  | 12498.978               | ---        | ---        |
| Dentro Sujeto                     |                        |                         |                         |            |            |
| B                                 | 5                      | 9370.7152               | 1874.143                | 0.04276    | 3.33 NS    |
| AB                                | 10                     | 11401.98                | 1140.198                | 0.02602    | 1.87       |
| B X Subj. W. Grupo.               | 235                    | 10299031                | 43825.663               | ---        | ---        |
| ---                               | ---                    | ---                     | ---                     | ---        | ---        |

Fuente: Boleta de Tabulación, Consulta Externa HGSDD 1,985

GRAFICA 1

Comportamiento De la Glicemia Por Semana  
En 50 Pacientes Diabéticos y No Diabéticos  
Febrero - Mayo de 1,985

HGSJDD



Fuente: Cuadros: C,E,F,G,H.

CUADRO B

Presentación De Resultados Del Tratamiento

Estadístico De Valores De Glicemia Y HbA<sub>1c</sub>

En 50 Pacientes Diabéticos Y No Diabéticos

Febrero - Mayo 1,985

HGSDD

Coefficiente de Correlación (R)

$$R = 0.887436$$

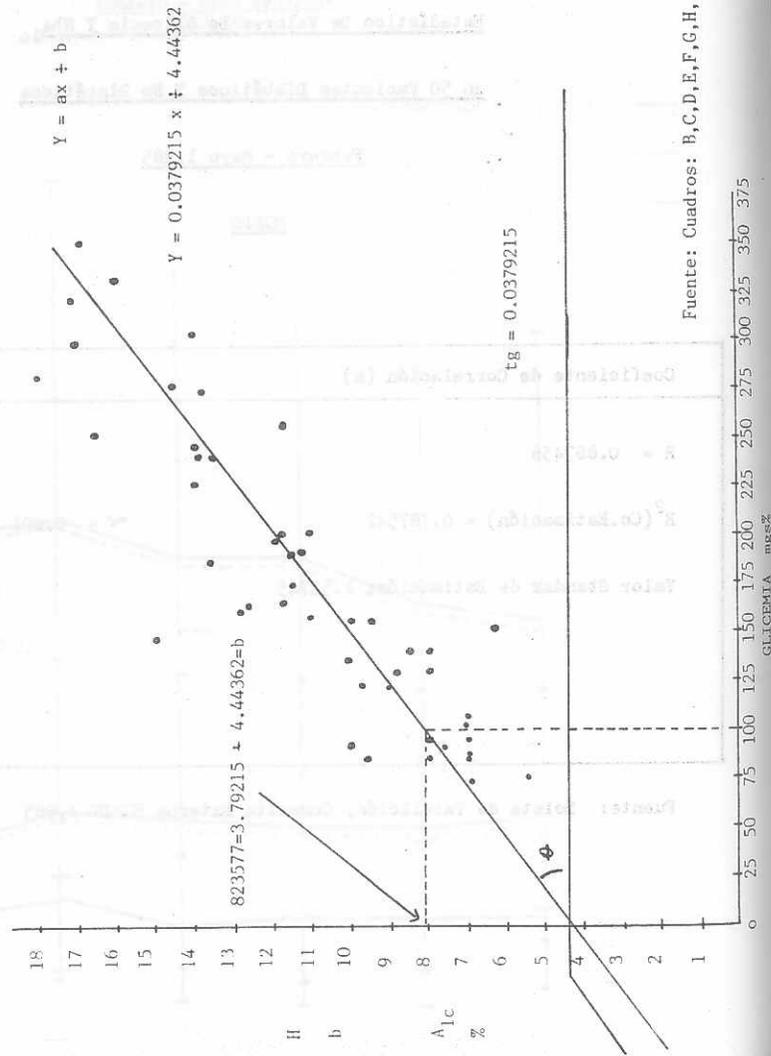
$$R^2(\text{Co. Estimación}) = 0.787542$$

$$\alpha = 0.001 \text{ (Significancia)}$$

Valor Standar de Estimación: 1.55745

Fuente: Boleta de Tabulación, Consulta Externa HGSDD 1,985

GRAFICA 2  
 Tipo De Correlación Existente Entre La Hb A<sub>1c</sub> Y La  
 Glicemia En 50 Pacientes Diabéticos y No Diabéticos  
 Febrero - Mayo 1, 1985  
 HGS,IDD



Fuente: Cuadros: B,C,D,E,F,G,H,

## ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

Se estudiaron cuarenta pacientes diabéticos tipo II, en dos sectores; el grupo A lo conformó un número de 20 pacientes con niveles glicémicos mayores de 150 mg%; el grupo B de igual número con niveles glicémicos menores de 150 mg% y un grupo control C de 10 pacientes considerados sanos.

Mediante el tratamiento estadístico de los resultados por el método de análisis de medidas repetidas (cuadro A) se pudo obtener tres hechos importantes, que deben demostrarse estadísticamente para avalar la investigación, por sencillos que parezcan: 1o. (A) los niveles de Hb A<sub>1c</sub> son diferentes en los tres grupos ( $F^* 36.3095$ ); 2o. (B) no existe diferencia estadísticamente significativa entre la media durante el período de estudio (6 semanas), entre los pacientes de un mismo grupo. 3o. (A-B): No existe interacción entre los grupos, es decir, no hay aditividad. Así mismo, se aplicó el coeficiente de correlación (Pearson) para investigar qué tipo de correlación existe; encontrándose que ésta es alta,  $R=0.887436$ , y de carácter positivo con una significancia de  $\alpha 0.001$ . Un  $R^2$  de 0.784572. En otras palabras, esto significa que hay una correlación positiva y significativa entre la media glicémica y el nivel de Hb A<sub>1c</sub>, es decir, a un nivel hiperglicémico le corresponde una concentración mayor del 11%, o bien a un nivel euglicémico una concentración de Hb A<sub>1c</sub> menor del 11%; y de acuerdo al valor obtenido se puede afirmar que en un 78.75% de las variaciones en los niveles de la Hb A<sub>1c</sub>, se explican por cambios a la glicemia (cuadro B). Datos congruentes con la literatura escrita y la experiencia en otras poblaciones (1,2,4-21,24-31). (ver gráfica 1 y 2), (Cuadro H).

El Grupo de pacientes sanos, grupo C, como era de esperarse se mantuvo con una media euglicémica (cuadro F) obteniéndose concentraciones de Hb A<sub>1c</sub> en límites normales; igualmente, estos hallazgos son semejantes a los encontrados en otras poblaciones (1,2,4,-21,24-31), fluctuando entre 4-8%.

En el caso de los pacientes descompensados, grupo A, no se logró tornar euglicémico a ninguno, por múltiples factores; manteniendo una media glicémica mayor de 150 mg%, con una concentración de Hb A<sub>1c</sub> superior a 11% en el 100% de los casos, o sea que, un "historial" hiperglicémico de 6 semanas como mínimo le corresponde un nivel Hb A<sub>1c</sub> supranormal mayor de 11% (cuadro G), son semejantes a los resultados de otras investigaciones (1,2,4-21,24-31).

El grupo representado por los diabéticos que se consideraron compensados (grupo B), es decir, glicemia inicial menor de 150 mgs%, tuvo un comportamiento que evidenció que un valor glicémico aislado no indica necesariamente lo ocurrido realmente en el metabolismo del paciente, ya que en el 25% de los casos (pacientes 2,3,4,11 y 12 del cuadro G) de ese grupo y el 12.5% del total (N=40) el valor inicial fue menor de 150 mgs% y sin embargo, tenían una Hb A<sub>1c</sub> mayor de 11%; esto significa que previo al estudio de los diabéticos había hiperglicemia. Así mismo, estos mismos pacientes se les mantuvo en límites euglicémicos durante la investigación y como era de esperarse la Hb A<sub>1c</sub> al final fue menor de 11% (cuadro G); estos resultados son comparables a los obtenidos por otros autores en el sentido de que al mantener euglicémico al enfermo por espacio de 6 semanas como mínimo, los niveles de Hb A<sub>1c</sub> se encontrarán en límites normales. Por otra parte existen 3 subgrupos (cuadro G): Todos con glicemias menores de 150 mgs% al inicio, pero con una media glicémica a través del estudio en límites euglicémicos y una Hb A<sub>1c</sub> menor del 11% en el 40% de los casos de ese

grupo, lo que era de esperarse. El segundo subgrupo con una glicemia promedio alta (mayor de 150 mgs%) y una Hb A<sub>1c</sub> por arriba del 11% en un 30% de los casos de ese grupo, y por último el tercer subgrupo, con una media euglicémica y una Hb A<sub>1c</sub> mayor de 11% en un 5% (1 caso), lo que puede interpretarse como una falla en la técnica. De acuerdo a lo expuesto en relación a estos dos grupos podemos inferir que una glicemia como dato aislado no necesariamente refleja el metabolismo real de la glucosa en el paciente diabético ya que puede ser normal en un momento dado a pesar de que el promedio general se encontraría en límites anormales, lo que prácticamente es soslayado con la información de la Hb A<sub>1c</sub>. Esta última nos traduciría el promedio general del estado glicémico en las 6 semanas previas a su determinación. Por otro lado se requiere de múltiples controles de glicemia para conocer la información que nos da esta última (Hb A<sub>1c</sub>), haciendo impráctico y económicamente prohibitivo en nuestro medio efectuar glicemias seriadas en el mismo paciente. Así la Hb A<sub>1c</sub> aventaja a la glicemia para el control diabético a largo plazo.

Para una mayor claridad analítica se reagruparon a todos los pacientes (cuadro D y E), sin importar el grupo a que pertenecían, en dos sectores, aquellos con Hb A<sub>1c</sub> menor de 11% y otros con Hb A<sub>1c</sub> mayor de 11%; lo que viene a reforzar lo anteriormente dicho. Así en los menores de 11% se observó que las medias glicémicas en las 6 semanas nunca revasaron los 150 mgs% con una desviación Standar (SD) relativamente pequeña lo que significa mayor estabilidad de estos pacientes. En los casos mayores de 11% la media siempre fue mayor de 150 mgs% con una SD amplia que refleja mayor variabilidad (fluctuaciones) en los niveles de glicemia de este grupo.

Si bien es difícil evaluar los resultados del plan educacional ofrecido al grupo de diabéticos estudiados, sin embargo, hubiese sido imposible compensar al 12.5% de la muestra e imposible también realizar el estudio; lo que resalta como condición sine qua non el considerar este aspecto en cualquier esquema terapéutico para el enfermo y se requiere de un período mayor 6 semanas para evaluar objetivamente sus resultados. (Ver apéndice para cuadros del C al H).

## CONCLUSIONES

- 1.- La Hemoglobina Glucosilada (Hb A<sub>1c</sub>) tiene correlación positiva y significativa<sup>1c</sup> con el estado metabólico de la glicemia en el paciente diabético, de la población estudiada; así, a niveles hiperglicémicos les corresponde niveles supranormales de Hb A<sub>1c</sub> y en la normoglicemia concentraciones en el rango de la normalidad.
- 2.- La glicemia como dato aislado no refleja necesariamente el estado promedio del metabolismo de la glucosa en los pacientes estudiados, haciéndola menos fidedigna para el control a largo plazo.
- 3.- La Hemoglobina Glucosilada nos permite conocer de manera fácil y objetiva el promedio general del metabolismo de la glucosa de los pacientes diabéticos estudiados, en las 6 semanas previo a su determinación, la que la hace el indicador bioquímico más adecuado para el control del diabético a largo plazo. Esto permite evaluar la calidad del tratamiento ofrecido al paciente.
- 4.- Se requiere de la elaboración de un estudio por separado y la estructuración de un programa estandarizado del plan educacional para pacientes diabéticos, que permita el adiestramiento y la evaluación más objetiva de éste.
- 5.- Las concentraciones de la Hb A<sub>1c</sub> en la población sana del estudio son similares a las de otras personas estudiadas en otros países.

CONCLUSIONES

1.- La hemoglobina glicosilada (Hb A<sub>1c</sub>) tiene correlación positiva y significativa con el estado metabólico de la glicemia en el paciente diabético. De la población estudiada, salieron niveles hiperglicémicos en los correspondientes niveles supranormales de Hb A<sub>1c</sub> y en la correspondiente concentración en el rango de la normalidad.

2.- El estudio como dato aislado no refleja necesariamente el estado promedio del metabolismo de la glicemia en los pacientes diabéticos, haciéndolo poco útil para el control a largo plazo.

3.- La hemoglobina glicosilada nos permite conocer de manera fácil y oportuna el promedio general del metabolismo de la glicemia de los pacientes diabéticos estudiados, en las 6 semanas previo a su determinación, la que hace el indicador más adecuado para el control del diabético a largo plazo. Esto permite evaluar la calidad del tratamiento que recibe el paciente.

4.- Se requiere de la elaboración de un estudio por separado y la construcción de un programa de educación del paciente diabético para pacientes diabéticos, que permita el autocontrol y la evaluación más objetiva de éste.

5.- Las concentraciones de la Hb A<sub>1c</sub> en la población con el estudio son similares a las de otras poblaciones estudiadas en otros países.

RECOMENDACIONES

- 1.- De acuerdo a los resultados del presente trabajo y el efectuado por otros autores (1,4-21,24-31), se recomienda el uso de la Hb A<sub>1c</sub> como método de vigilancia a largo plazo para el paciente diabético tipo II.
- 2.- Continuar la investigación en este campo, para mejorar la calidad de los resultados del presente estudio y poder investigar grupo mayor de nuestra población y obtener datos más generales de ésta.
- 3.- Efectuar un estudio por separado y elaborar un programa estandarizado sobre el plan educacional que debe ofrecérsele al paciente diabético.

## RESUMEN

Se estudiaron 40 pacientes diabéticos tipo II, seleccionados de manera no aleatoria y separados en 2 grupos de acuerdo a su nivel glicémico inicial, mayor o menor de 150 mgs%; así el grupo "A" (mayor de 150 mgs%) formado por 20 pacientes; el grupo "B" (menor de 150 mgs%) también formado por 20 pacientes y un grupo Control "C" de 10 pacientes considerados sanos. Se escogieron de acuerdo a determinados criterios: ser mayor de 30 años, tener un mínimo de diagnóstico de diabetes de 2 meses; no importó el sexo, raza, ocupación, religión ni si usaban hipoglicemiantes y/o dieta para su tratamiento. Se excluyeron a todos aquellos que presentaran problemas renales, hematológicos o bien entidades que pusieran en riesgo la vida del paciente. A los seleccionados se les tomó glicemia y Hb A<sub>1c</sub> inicial, efectuándoseles un seguimiento de glicemia semanal por 6 semanas con un nuevo control de Hb A<sub>1c</sub>. Posterior a la tabulación de los resultados se procedió al tratamiento estadístico de éstos, mediante la técnica de análisis de medidas repetidas, coeficiente de correlación de Pearson y "t" de Student.

Se encontró que existe correlación positiva y significativa entre la hiperglicemia diabética y valores supranormales de Hb A<sub>1c</sub> (mayor de 11%). Esto se vió reflejado en que el grupo A (mal controlados) en donde todos cursaron con hiperglicemia, sin conseguir la euglicemia, obteniéndose valores de Hb A<sub>1c</sub> por arriba de 11% (cuadro G). En el grupo B se dió el caso de que se logró mantener euglicémicos al 25% de los pacientes de ese grupo, los cuales tenían un valor de Hb A<sub>1c</sub> mayor de 11% al inicio pero menor de este valor al final; el 40% de este grupo se mantuvo en promedios euglicémicos durante el estudio obteniéndose valores de Hb A<sub>1c</sub> menores de 11%; En el 30% de los casos de

este mismo grupo los niveles medios se mantuvieron altos (mayor de 150 mgs%) obteniéndose valores, como era de esperarse, también altos de Hb A<sub>1c</sub>. Se encontró un caso (5%), en el grupo B, en que los resultados fueron incongruentes, considerándose error de técnica. (cuadro C).

Para mayor claridad analítica estos hallazgos se separaron en 2 grandes sectores, tomándose como criterios el tener mayor o menor de 11% la concentración de Hb A<sub>1c</sub>; así como la sumatoria de la glicemia de todos los pacientes del grupo de acuerdo a la semana correspondiente, (cuadros D y E). Se encontró que en el caso de los pacientes agrupados en el sector mayor de 11% había hiperglicemia franca, en todos era mayor de 200 mgs% (cuadro E). Para el sector agrupado en los menores de 11% la media de la glicemia durante las 6 semanas se mantuvo menor de 150 mgs% en el 100% de los casos. Lo que resalta la correlación positiva que existe. Para el grupo control (cuadro A), todos, como era de esperarse se mantuvieron euglicémicos obteniéndose valores de Hb A<sub>1c</sub> entre 5 y 8% contenidos dentro del rango de normalidad y similares a los resultados en estudios de otros países. El coeficiente de correlación fue de  $R = 0.887436$ , una "t" (student) = 13.34 y  $p < 0.001$ , lo que nos habla de una correlación positiva y significativa de la concentración de la Hb A<sub>1c</sub> y la hiperglicemia diabética (cuadro B). Como se apreció en el cuadro B un nivel aislado de glicemia no refleja necesariamente el estado metabólico de ésta durante un período de tiempo determinado, sin embargo la Hb A<sub>1c</sub> al considerar el promedio del estado de ese metabolismo (entre un rango de 4 a 6 semanas) permite una evaluación más fidedigna y objetiva (soslayando la voluntad del paciente) haciéndola el parámetro bioquímico más adecuado para la evaluación del control del paciente diabético a largo plazo.

## APENDICE

CUADRO C

Comportamiento De Los Niveles De Glicemia Y Hb A<sub>1c</sub> En El  
Grupo B (Diabéticos Bien Controlados) Durante El Estudio

Febrero - Mayo 1,985

HGSDD

| Pacientes | ± Total Glicemia | ± Cuadrado Glic | X (Media) | SD Muestral | Niveles de HbA <sub>1c</sub> Inicial | Niveles de HbA <sub>1c</sub> Final |
|-----------|------------------|-----------------|-----------|-------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| 1         | 875              | 129773          | 145.83    | 20.83       | 22.00                                | 15.00                              |
| 2         | 851              | 121127          | 141.33    | 9.23        | 16.26                                | 8.70                               |
| 3         | 815              | 111503          | 135.83    | 12.64       | 12.90                                | 10.36                              |
| 4         | 561              | 56203           | 93.50     | 27.38       | 18.10                                | 10.00                              |
| 5         | 939              | 14753           | 156.50    | 10.75       | 9.64                                 | 9.44                               |
| 6         | 521              | 462267          | 86.83     | 14.33       | 9.68                                 | 9.67                               |
| 7         | 956              | 154146          | 159.33    | 19.10       | 14.30                                | 12.73                              |
| 8         | 733              | 93397           | 122.17    | 10.75       | 7.30                                 | 9.23                               |
| 9         | 645              | 69915           | 107.50    | 10.75       | 8.60                                 | 7.00                               |
| 10        | 796              | 108318          | 132.67    | 23.30       | 10.00                                | 8.00                               |
| 11        | 928              | 148632          | 154.67    | 31.94       | 12.42                                | 10.28                              |
| 12        | 735              | 91645           | 122.50    | 17.93       | 12.56                                | 9.80                               |
| 13        | 794              | 105438          | 132.33    | 18.55       | 9.76                                 | 8.85                               |
| 14        | 974              | 159148          | 162.33    | 14.39       | 10.23                                | 11.00                              |
| 15        | 838              | 119124          | 139.67    | 20.41       | 8.42                                 | 8.17                               |
| 16        | 990              | 16442           | 165.00    | 14.78       | 9.74                                 | 11.88                              |
| 17        | 1141             | 221451          | 190.17    | 29.90       | 10.78                                | 11.55                              |
| 18        | 1237             | 263309          | 206.17    | 40.70       | 11.96                                | 12.12                              |
| 19        | 915              | 141065          | 152.50    | 17.48       | 10.60                                | 6.31                               |
| 20        | 1040             | 184638          | 173.33    | 29.57       | 9.36                                 | 11.60                              |

N= 20. Fuente: Boleta de Tabulación. Co. Externa HGSDD 1,985

CUADRO D

Comportamiento de los Niveles Glicémicos Promedio Por Semana  
En 13 Pacientes Diabéticos Tipo II Con Concentraciones de Hb A<sub>1c</sub> 11%

Febrero - Mayo 1,985

HGSJDD

| # Semana | Total Glicemia. | Cua- drado Gli. | $\bar{X}$ Media. | SD Muestral | + 2 SD | - 2 SD |
|----------|-----------------|-----------------|------------------|-------------|--------|--------|
| 1        | 1566            | 195234          | 120.46           | 23.44       | 165.17 | 71.83  |
| 2        | 1786            | 258580          | 137.38           | 33.18       | 196.70 | 70.46  |
| 3        | 1723            | 238981          | 132.54           | 29.75       | 189.40 | 70.76  |
| 4        | 1643            | 218205          | 126.38           | 29.66       | 186.61 | 63.89  |
| 5        | 1630            | 213574          | 125.38           | 27.68       | 181.95 | 67.05  |
| 6        | 1724            | 235742          | 132.62           | 23.35       | 180.84 | 81.49  |

N= 13

Fuente: Boleta de Tabulación, Consulta Externa HGSDD 1,985.

CUADRO E

Comportamiento De Los Niveles Glicémicos Promedio Por Semana  
En 27 Pacientes Diabéticos Tipo II Con concentraciones de Hb A<sub>1c</sub> 11%

Febrero - Mayo 1,985

HGSJDD

| # Semana | Total Glicemia. | Cua- drado Gli. | $\bar{X}$ Media | SD Muestral | + 2 SD | - 2 SD |
|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------|--------|--------|
| 1        | 6603            | 1798169         | 244.56          | 83.98       | 412.39 | 77.24  |
| 2        | 6775            | 1831371         | 250.93          | 71.08       | 393.13 | 108.65 |
| 3        | 6396            | 1683908         | 236.89          | 80.57       | 398.01 | 75.74  |
| 4        | 6355            | 1648061         | 235.37          | 76.53       | 388.41 | 82.41  |
| 5        | 5851            | 1328395         | 216.70          | 48.22       | 313.15 | 120.26 |
| 6        | 5705            | 1293069         | 211.30          | 58.05       | 327.21 | 93.75  |

N= 27

Fuente: Boleta de Tabulación, Consulta Externa HGSDD 1,985

CUADRO F

comportamiento De Los Niveles de Glicemia Y Hb A<sub>1c</sub> En El Grupo Control (Grupo C) Durante el Estudio  
Febrero - Mayo 1,985

HGSJDD

| Ptes. Sanos | Σ Total Glicemias | Σ Cuadro. Gli. | $\bar{X}$ (Media) | SD Muestral | Niveles de HbA <sub>1c</sub> % |       |
|-------------|-------------------|----------------|-------------------|-------------|--------------------------------|-------|
|             |                   |                |                   |             | Inicial                        | Final |
| 1           | 620               | 64610          | 103.33            | 10.42       | 6.87                           | 7.35  |
| 2           | 639               | 68873          | 106.50            | 12.80       | 6.87                           | 7.00  |
| 3           | 570               | 56648          | 95.00             | 22.35       | 6.00                           | 8.00  |
| 4           | 448               | 33782          | 74.67             | 8.14        | 9.00                           | 7.00  |
| 5           | 568               | 55160          | 94.67             | 16.67       | 8.00                           | 7.15  |
| 6           | 525               | 46161          | 87.50             | 6.69        | 5.43                           | 7.20  |
| 7           | 540               | 49450          | 90.00             | 13.04       | 8.00                           | 7.00  |
| 8           | 453               | 34879          | 75.50             | 11.64       | 5.00                           | 5.50  |
| 9           | 517               | 44719          | 86.17             | 5.85        | 7.00                           | 8.00  |
| 10          | 556               | 52346          | 92.67             | 12.83       | 8.00                           | 7.50  |

N= 10

Fuente: Boleta de Tabulación HGSDD Consulta Externa 1,985

CUADRO G

Comportamiento De los Niveles de Glicemia y Hb A<sub>1c</sub> En El Grupo A (Diabéticos Mal Controlados) Durante El Estudio.  
Febrero - Mayo 1,985

HGSJDD

| Pacientes | Σ Total Glicemia | Σ Cuadro. Gli. | $\bar{X}$ (Media) | SD Muestral | Niveles de HbA <sub>1c</sub> % |       |
|-----------|------------------|----------------|-------------------|-------------|--------------------------------|-------|
|           |                  |                |                   |             | Inicial                        | Final |
| 1         | 1916             | 632338         | 319.33            | 64.02       | 11.30                          | 17.20 |
| 2         | 950              | 153974         | 158.33            | 26.67       | 8.53                           | 11.19 |
| 3         | 1120             | 225656         | 186.67            | 57.60       | 16.26                          | 13.50 |
| 4         | 1443             | 351059         | 240.50            | 28.35       | 15.93                          | 13.90 |
| 5         | 983              | 161355         | 163.83            | 7.83        | 23.00                          | 12.57 |
| 6         | 1187             | 241223         | 197.83            | 35.76       | 24.00                          | 12.00 |
| 7         | 1787             | 578797         | 297.83            | 96.51       | 23.00                          | 17.00 |
| 8         | 1521             | 398763         | 253.50            | 51.36       | 24.00                          | 16.88 |
| 9         | 1700             | 490926         | 283.33            | 43.03       | 28.00                          | 18.00 |
| 10        | 1993             | 678437         | 332.17            | 57.32       | 24.68                          | 16.00 |
| 11        | 1575             | 43151          | 262.50            | 60.13       | 23.70                          | 13.90 |
| 12        | 2097             | 744313         | 349.50            | 47.77       | 11.92                          | 17.00 |
| 13        | 1524             | 416912         | 254.00            | 77.22       | 6.29                           | 11.66 |
| 14        | 1433             | 342865         | 238.83            | 11.17       | 4.78                           | 13.80 |
| 15        | 1199             | 242597         | 199.83            | 24.48       | 11.35                          | 11.29 |
| 16        | 1711             | 502707         | 285.17            | 54.38       | 14.28                          | 13.75 |
| 17        | 1657             | 473393         | 276.17            | 56.19       | 14.35                          | 14.50 |
| 18        | 1356             | 309186         | 226.00            | 23.37       | 13.70                          | 14.00 |
| 19        | 1825             | 558507         | 304.17            | 26.09       | 16.35                          | 14.12 |
| 20        | 1472             | 36286          | 245.33            | 18.62       | 12.22                          | 14.00 |

N= 20. Fuente: Boleta de Tabulación HGSDD 1,985 Co. Externa.

CUADRO H

Comportamiento De Los Niveles Glicémicos Promedio Por Semana  
En 10 Pacientes Sanos Con Concentraciones de Hb A<sub>1c</sub> Normales

Febrero - Mayo 1, 1985

HGSJDD

| # Semana | Σ Total Glicemia. | Σ Guadrado Gli. | $\bar{X}$ Media | SD Muestral | + 2 SD | - 2 SD |
|----------|-------------------|-----------------|-----------------|-------------|--------|--------|
| 1        | 914               | 86130           | 91.40           | 16.97       | 125.33 | 57.47  |
| 2        | 980               | 98352           | 98.00           | 16.03       | 130.06 | 65.94  |
| 3        | 867               | 77143           | 86.7            | 14.81       | 116.32 | 57.08  |
| 4        | 894               | 82686           | 89.40           | 17.52       | 124.44 | 54.36  |
| 5        | 884               | 79740           | 88.4            | 13.32       | 115.02 | 61.78  |
| 6        | 897               | 82577           | 89.70           | 15.33       | 120.37 | 59.03  |

N= 10

Fuente: Boleta de Tabulación, Consulta Externa HGSDD 1,985

Hx Clínica No. \_\_\_\_\_  
Paciente No. \_\_\_\_\_

Universidad de San Carlos de Guatemala  
Facultad de Ciencias Médicas

Boleta de Recolección de Datos

Grupo: \_\_\_\_\_  
Nombre: \_\_\_\_\_  
Dirección: \_\_\_\_\_  
Edad: \_\_\_\_\_  
Fecha Aproximada de diagnóstico de Diabetes: \_\_\_\_\_  
Tratamiento Actual: \_\_\_\_\_  
Hb A<sub>1c</sub> Inicial: \_\_\_\_\_  
Hb A<sub>1c</sub> Final: \_\_\_\_\_

Glicemia Semanal:

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6

Observaciones:

## BOLETA DE TABULACION GRUPO "B"

## BOLETA DE TABULACION GRUPO "A"

| Paciente | GLICEMIA POR SEMANA DE ESTUDIO |     |     |     |     |     | CONCENTRACION HbA1c |       |
|----------|--------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|---------------------|-------|
|          | 1                              | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | Inicial             | Final |
| 1        | 207                            | 388 | 328 | 334 | 293 | 366 | 11.30               | 17.20 |
| 2        | 182                            | 188 | 144 | 145 | 172 | 119 | 8.53                | 11.19 |
| 3        | 287                            | 242 | 227 | 256 | 225 | 206 | 15.93               | 13.90 |
| 4        | 235                            | 259 | 198 | 121 | 188 | 119 | 16.26               | 13.50 |
| 5        | 162                            | 175 | 168 | 167 | 153 | 158 | 23.00               | 12.57 |
| 6        | 250                            | 237 | 174 | 174 | 171 | 181 | 24.00               | 12.00 |
| 7        | 293                            | 322 | 400 | 400 | 192 | 180 | 23.00               | 17.00 |
| 8        | 290                            | 289 | 305 | 256 | 191 | 190 | 24.00               | 16.88 |
| 9        | 355                            | 310 | 242 | 259 | 284 | 250 | 28.00               | 18.00 |
| 10       | 274                            | 400 | 394 | 350 | 300 | 275 | 24.68               | 16.00 |
| 11       | 323                            | 253 | 149 | 293 | 279 | 278 | 23.70               | 13.90 |
| 12       | 374                            | 374 | 400 | 369 | 300 | 280 | 1.92                | 17.00 |
| 13       | 346                            | 254 | 350 | 176 | 198 | 200 | 6.29                | 11.66 |
| 14       | 236                            | 221 | 236 | 240 | 246 | 254 | 4.78                | 13.80 |
| 15       | 220                            | 191 | 239 | 183 | 191 | 175 | 11.35               | 11.29 |
| 16       | 391                            | 289 | 243 | 276 | 258 | 254 | 14.28               | 13.75 |
| 17       | 338                            | 320 | 242 | 308 | 189 | 260 | 14.35               | 14.50 |
| 18       | 265                            | 200 | 206 | 220 | 230 | 235 | 13.70               | 14.00 |
| 19       | 350                            | 316 | 277 | 301 | 295 | 286 | 16.35               | 14.12 |
| 20       | 242                            | 250 | 260 | 270 | 230 | 220 | 12.22               | 14.00 |

Fuente: Boleta de recolección de Datos, Consulta Externa HGSDD 1,985

| Paciente | GLICEMIA POR SEMANA DE ESTUDIO |     |     |     |     |     | CONCENTRACION HbA1c |       |
|----------|--------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|---------------------|-------|
|          | 1                              | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | Inicial             | Final |
| 1        | 125                            | 172 | 120 | 158 | 160 | 140 | 22.00               | 15.00 |
| 2        | 132                            | 138 | 132 | 145 | 151 | 153 | 16.26               | 8.00  |
| 3        | 113                            | 143 | 132 | 149 | 136 | 142 | 12.90               | 10.00 |
| 4        | 89                             | 111 | 130 | 65  | 60  | 106 | 18.10               | 10.00 |
| 5        | 149                            | 161 | 173 | 162 | 150 | 144 | 9.64                | 9.00  |
| 6        | 112                            | 71  | 88  | 88  | 87  | 76  | 9.68                | 9.00  |
| 7        | 149                            | 160 | 158 | 130 | 184 | 175 | 14.30               | 12.00 |
| 8        | 88                             | 167 | 108 | 110 | 120 | 140 | 7.30                | 9.00  |
| 9        | 87                             | 110 | 110 | 108 | 111 | 119 | 8.60                | 7.00  |
| 10       | 146                            | 148 | 102 | 162 | 127 | 111 | 10.00               | 8.00  |
| 11       | 105                            | 184 | 195 | 151 | 146 | 147 | 12.42               | 10.00 |
| 12       | 149                            | 103 | 121 | 105 | 120 | 137 | 12.56               | 9.00  |
| 13       | 130                            | 146 | 139 | 124 | 125 | 130 | 9.76                | 8.00  |
| 14       | 142                            | 150 | 160 | 170 | 180 | 172 | 10.23               | 11.00 |
| 15       | 122                            | 121 | 131 | 134 | 161 | 169 | 8.42                | 8.00  |
| 16       | 140                            | 174 | 155 | 171 | 180 | 170 | 9.74                | 11.00 |
| 17       | 143                            | 221 | 214 | 166 | 197 | 200 | 10.78               | 11.00 |
| 18       | 140                            | 247 | 200 | 250 | 210 | 190 | 11.96               | 12.00 |
| 19       | 144                            | 183 | 162 | 140 | 136 | 150 | 10.60               | 6.00  |
| 20       | 144                            | 172 | 207 | 212 | 155 | 150 | 9.36                | 11.00 |

Fuente: Boleta de Tabulación de Datos, Consulta Externa, HGSDD 1,985

BOLETA DE TABULACION GRUPO "C"

| Paciente | GLICEMIA POR SEMANA ESTUDIO |     |     |     |     |     | CONCENTRACION HbA1c |       |
|----------|-----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|---------------------|-------|
|          | 1                           | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | Inicial             | Final |
| 1        | 98                          | 116 | 94  | 108 | 91  | 113 | 6.87                | 7.35  |
| 2        | 126                         | 114 | 99  | 110 | 100 | 90  | 6.00                | 7.00  |
| 3        | 63                          | 95  | 75  | 102 | 115 | 120 | 6.00                | 8.00  |
| 4        | 72                          | 80  | 60  | 75  | 78  | 83  | 9.00                | 7.00  |
| 5        | 96                          | 100 | 110 | 112 | 70  | 80  | 8.00                | 7.15  |
| 6        | 84                          | 85  | 84  | 82  | 100 | 90  | 5.43                | 7.20  |
| 7        | 90                          | 110 | 100 | 80  | 85  | 75  | 8.00                | 7.00  |
| 8        | 95                          | 70  | 75  | 60  | 80  | 73  | 5.00                | 5.50  |
| 9        | 90                          | 95  | 80  | 85  | 80  | 87  | 7.00                | 8.00  |
| 10       | 100                         | 115 | 90  | 80  | 85  | 86  | 8.00                | 7.50  |

Fuente: Boleta de Recolección de Datos, Consulta Externa HGSDD 1,985

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Araig, J. W. Clinical implication of new diabetes classification. Postgrad Med 1980 Oct; 68(4): 123-133
- 2.- Boden, G. et al. Monitorin metabolic control in diabetes out patients with glycosylated hemoglobin. Ann Intern Med 1980 Mar; 92(3):357-360
- 3.- Boeheringer Mannheim. Test-combination, hemoglobin Alc. Información del manejo del test. Mannheim, 1981. s.p.
- 4.- Bunn, F. et al. The biosynthesis of human hemoglobin Alc. J Clin Invest 1976 Jun; 57(6):1652-1659
- 5.- Bunn, F. et al. Nonenzimatic glycosylation of protein: relevance to diabetes. Am J Med 1980 Feb; 70(5):325-330
- 6.- Ditzel, J. et al. Haemoglobin Alc concentration after initial insulin treatment for newly discovered diabetes. Br Med J 1978 Mar 25; 1(6115) 741-742.
- 7.- Elkelers, R. et al. Haemoglobin Alc, blood glycosylated and highdensity lipoprotein cholesterol in insulin requerin diabetes. Lancet 1978 Sep; 2(8089):547-548
- 8.- Fitzgibbons, J. et al. Red cell age-related changes of hemoglobins Ala-b band Alc in normal diabetics subject. J Clin Invest 1976 Oct; 58(4) 820-824
- 9.- Flock, E. et al. Biomodality of glycosylated hemoglobin distribution in Pima indians. Diabetes 1979 Nov; 28(11):984-989

- 10.- Fluckeger, R. et al. Glycosylated or carbamylated Hemoglobin in uremia. N Eng J Med 1982 Apr 29; 306(17):1053-1054
- 11.- Gabby, K. et al. Glycosylated hemoglobin and diabetes. Med Clin North Am 1982 Nov; 66(6):1436-1439
- 12.- Gabbay, K. et al. Glycosylated hemoglobins. Diabetes 1979 Apr; 28(4):336-340
- 13.- Goldstein, D. et al. Effects of acute changes in blood glucose on Hb Alc. Diabetes 1980 Aug; 29(8):623-627
- 14.- Gonen, B. et al. Hemoglobin A1: An Indicator of the metabolic control of diabetics patients. Lancet 1977 Oct 8; 2(8041):734-737
- 15.- Graf, R. et al. Glycosylated hemoglobin in normal subjects and subjects with maturity onset diabetes. Diabetes 1978 Aug; 27(8):834-837
- 16.- Isselbacher, K. et al. Harrison's of internal medicine. 9th. d. New York, Mc Graw Hill, 1980. 2070p.(pp.1741-1755)
- 17.- Jovanic, L. et al. The clinical utility of glycosylated hemoglobin Am J Med 1981 Feb; 70(2):331-228
- 18.- Health and Public Policy Comitee, American College of Physicians. Glycosylated hemoglobin assays in the management an diagnosis of diabetes mellitus. Ann Intern Med 1984 Nov; 101(5):710-713
- 19.- Kennedy, A. et al. Glycosylated serum protein and hemoglobin A1 levels to measure control of glycemia. Ann Intern Med 1981 Jul; 95(1):56-58
- 20.- Koenig, R. et al. Correlation of glucose regulation and hemoglobin Alc in diabetes mellitus. N Eng J Med 1976 Aug 19; 295(8):417-419
- 21.- Koenig, R. et al. Hemoglobin Alc as an indicator of degree of glucose intolerance in diabetes. Diabetes 1976 Mar; 25(3):230-232
- 22.- Krupp, M. et al. Diagnóstico clínico y tratamiento. 16a ed. México, Manual Moderno, 1981. 1291p.(pp.859-657)
- 23.- Matzzaferri, E. Endocrinology. 2nd ed. Philadelphia, Excerpta Medica, 1980. 869p.(pp.559-657)
- 24.- Peterson, Ch. et al. Reversible hematology secuele of diabetes mellitus. Ann Intern Med 1977 Apr; 86(4):307-312
- 25.- Schultz, T. et al. Effects of sulfonylurea therapy and plasma glucose leveles of hemoglobin Alc in type II diabetes mellitus. Am J Med 1981 Feb; 70(2):373-378
- 26.- Shenouda, F. et al. Importance of short-term changes in glycoslated hemoglobin. Br Med J 1983 Apr 10; 284(6322):1084-1085
- 27.- Simo, M. et al. Critical factor in the chromatographic measurement of glycohemoglobin. Diabetes 1980 Jun; 29(6):467-473
- 28.- Stikland, M. et al. Haemoglobin Alc concentration in men and women with diabetes. Br Med J 1984 Sep 22; 289(6447):733
- 29.- Trivelli, L. et al. Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. N Eng J Med 1971 Feb 18; 284(7):353-357

30.- Winer, B. Statistical principles in experimental design. 2nd ed. New York, Mc Graw Hill, 1971. 897p.(pp.515-602)

31.- Welch, S. et al. Changes in glycosylated hemoglobin after oral glucose load. Br Med J 1981 Nov 21; 283(6303):1403

32.- Wintrobe, M. Hematología clínica. 4a ed. Buenos Aires, Interamericana, 1977. 1041p.(pp.353-357)

*To G*  
*E. Anguilla*

Universidad de San Carlos de Guatemala  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
**OPCA — UNIDAD DE DOCUMENTACION**

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS  
DE LA SALUD  
( C I C S )

CONFORME:

*[Signature]*  
Dr. LUIS F. ARROYO (5285 N° Colegiado)  
ASESOR.  
M. F. FRANCISCO L. POPE  
M. F. FRANCISCO L. POPE  
EVALUADO NO 5285

SATISFECHO:

*[Signature]*  
Dr. JULIO GUIROLA (N° Cole.:26)  
REVISOR. 26/  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
U.S.A.C.

APROBADO:

*[Signature]*  
DIRECTOR DEL CICS

IMPRESA:  
Dr. Marco René Moreno Cámara  
DECANO  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.  
U S A C .

Guatemala, 31 de Julio de 19

Los conceptos expresados en este trabajo son responsabilidad únicamente del Autor. (Reglamento de Tesis, Artículo 44).