

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

NIVELES DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA (Hb A_{1c})
COMO INDICE DEL EQUILIBRIO METABOLICO EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO I LABIL
(En 20 pacientes del Hospital General San Juan de Dios).

ROBERTO LISANDRO GRAMAJO GIRON

INDICE

	Página
INTRODUCCION	1
DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA	3
OBJETIVOS	5
REVISION BIBLIOGRAFICA	7
MATERIAL Y METODOS	25
PRESENTACION DE RESULTADOS	29
RESULTADOS	35
ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	37
RESUMEN	39
CONCLUSIONES	41
RECOMENDACIONES	43
ANEXO	45
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	47

INTRODUCCION

Como diabetes inestable se denomina con frecuencia muy diversas situaciones que crean grandes dificultades en el control del diabético. Generalmente se ha definido al diabético lábil o inestable como diabéticos infanto-juveniles con grandes fluctuaciones de su glicemia, de tal forma que pasan con frecuencia de reacciones hipoglicémicas a elevadas hiperglicemias y episodios de cetoacidosis. Regularmente el control metabólico en pacientes diabéticos infanto-juveniles se nos hace prácticamente muy difícil, aunque tradicionalmente se hablaba de diabetes lábil o inestable cuando esto ocurría en diabéticos sin ninguna causa conocida demostrable nos parece más lógico considerar un grupo cuya característica común es la frecuente fluctuación glucémica que ocasiona episodios de hipoglicemia frente a otros de cetoacidosis, (22,10,35 15). Se confirmó que en la diabetes lábil hay un fallo total de la función celular beta, pero en muchos otros casos aun con esta misma alteración no se evidencia tal inestabilidad lo que significa que otros factores deben estar implicados (36, 21,15), actualmente se ha discutido mucho sobre el método ideal para el monitoreo de este tipo de pacientes ya que, por su naturaleza es muy difícil de tratar y para el control se necesita un tratamiento idóneo. Es por ello que se ha ensayado la cuantificación de la hemoglobina glucosilada (Hb Alc), como índice del equilibrio metabólico en un período de 4 a 6 semanas retrospectivamente (35,2), ya que este test se realiza por una reacción no enzimática y determina la hiperglicemia anterior independientemente del momento en que se toma la muestra y por ello es mejor parámetro para tener una idea de como ha estado la curva glicémica en el paciente diabético lábil. Los valores de

hemoglobina glucosilada en una persona normal son de 3% a 6% y en pacientes diabéticos los valores oscilan de 6% a 8% (2), y 10% incluyendo las otras hemoglobinas (29).

En nuestro estudio se tomaron 20 pacientes diabéticos insulino dependientes lábiles juveniles y se les efectuó el test de Hb Alc, y una glicemia en la primera semana, y controles de glicemia cada semana por 6 semanas, y al final del estudio se efectuó otro test de hemoglobina glucosilada y se demostró que todos los pacientes tenían valores de Hb Alc, elevados que oscilaban desde 9.10% hasta 14.9%. Lo que indicó un mal control metabólico de los pacientes durante semanas o meses anteriores a la evaluación por el test de la Hb Alc.

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

La Diabetes Mellitus Lábil o inestable comprende diabéticos infanto juveniles con grandes fluctuaciones de la glicemia de tal forma que pasan con frecuencia de hipoglicemias a hiperglicemias e incluso episodios de cetoacidosis (10,35,15). Como característica fundamental este tipo de pacientes presenta un fallo total de la función celular beta (36,21,15). La incidencia de diabetes juvenil inestable oscila entre 3% y 5% de todos los diabéticos, según datos epidemiológicos de diferentes países (21). Actualmente se ha discutido mucho sobre el control de estos pacientes ya que si mantienen hiperglicemias a largo plazo, el riesgo de presentar complicaciones angiopáticas es mucho más frecuente, y por ello se ha utilizado el test de hemoglobina glucosilada como índice del control metabólico de los diabéticos lábiles en un período de varias semanas retrospectivamente (2,29,3), y por medio de este se puede tener un mejor seguimiento del perfil glicémico para ajustar en todos los aspectos un mejor control.

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

La Diabetes Mellitus (DM) o diabetes comprende un grupo de enfermedades que afectan el metabolismo de la glucosa de tal forma que pasan con frecuencia de hipoglicemias a hiperglicemias e incluso episodios de cetoacidosis (10,25,17). Como característica fundamental este tipo de pacientes presenta un fallo total de la función celular beta (36,21,13). La incidencia de diabetes juvenil insulino dependiente entre el 1% y 2% de los diabéticos, según datos epidemiológicos de diferentes países (21). Actualmente se ha discutido mucho sobre el control de estos pacientes ya que el tratamiento hiperglicémico a largo plazo, el riesgo de presentar complicaciones angiopáticas es mucho más frecuente, y por ello se ha utilizado el test de hemoglobina glucosilada como índice del control metabólico de los diabéticos lábiles en un periodo de varias semanas retrospectivamente (2,29,3). Y por medio de este se puede tener un mejor seguimiento del perfil glicémico para ajustar en todos los aspectos un mejor control.

OBJETIVOS

- Correlacionar niveles de glicemia y niveles de hemoglobina glucosilada (Hb Alc).
- Demostrar que los pacientes diabéticos tipo I lábiles presentan niveles elevados de hemoglobina glucosilada, lo cual indica que estos pacientes presentan periodos de descompensación glicémica.

REVISION BIBLIOGRAFICA

Diabetes Mellitus tipo I comúnmente llamada Insulino-Dependiente (IDD), define un grupo de pacientes que son usualmente, pero no necesariamente menores de 30 años de edad en el momento de efectuarles el diagnóstico de diabetes. Estos pacientes generalmente se presentan con acelerada historia de glucosuria y otros síntomas en un período de 3 meses, (15,10,21). Estos pacientes son delgados y muestran pérdida de peso, regularmente pueden descompensarse rápidamente, este tipo de pacientes es altamente cetótico, en el momento de efectuarse el diagnóstico o sobrevienen la cetocis al suspender el tratamiento de insulina, ésto define su estado absoluto de Insulino-Dependencia. Una historia familiar positiva de diabetes puede obtenerse de un 10% solamente, (8), funcionalmente la IDD es caracterizada por insulinopenia (16), los controles de insulina plasmática son bajos y tienen una baja respuesta a los cambios con glucosa, aminoácidos, tolbutamida, glucagon, u otros estimulantes de las Células Beta, sin embargo la hiperplasia de otras células produce glucagon, somatostatina y polipeptido pancreático el cual es frecuentemente visto (17), pequeña resistencia a la acción de la insulina puede presentarse en los primeros días del inicio del tratamiento, pero una vez disminuye la hiperglicemia y la hiperketonemia la cantidad de insulina que se necesita para el mantenimiento es comparable o estimada a la secreción endógena y periférica de insulina liberada; ésto es alrededor de 0.6 unidades por Kg. de peso por día. Una temporal remisión en modesta proporción y duración comúnmente disminuye el estado inicial de Insulino-Dependencia y en rara instancia revierte completamente; por último la función Celular Beta desaparece (15).

IDD y un incremento en el riesgo de desarrollar

este tipo de diabetes se ha asociado a varios antígenos de leucocitos humanos codificados en diferentes locus sobre el cromosoma 6, éstos incluyen: HLA-B8, BW15, DW4, CW3, B18, DR3 y DR4.

Un grupo de pacientes con IDD es caracterizado por la presencia de B8 y su tipo haplo frecuentemente en combinación con DW3, y el B7 puede estar ausente (15,8).

Un segundo grupo de pacientes con IDD, el HLA haplotipo contiene BW15 frecuentemente ligado con CW3 y B7 ocurre con una frecuencia normal (15), actualmente existen varios métodos de control glicémico en pacientes Insulino-Dependientes entre los cuales se puede mencionar la de autovigilancia de la glucosa AVGS. la cual se basa en tomar una gota de sangre por punción digital, luego se coloca en una tira de reactivo impregnado con Glucosa Oxidasa y un sistema cromógeno, la enzima específica para la glucosa. La Glucosidasa facilita la reacción entre el Peróxido de Hidrógeno y el sistema de Cromógeno lo cual produce un color característico proporcional a la concentración de glucosa en la gota de sangre, a continuación se interpreta la reactividad del cajoncillo de reactivo teñido por comparación visual con una gráfica de color o por introducción en un medidor de reflectancia (15,28). Hay pruebas apremiantes de que las complicaciones microvasculares y neurológicas de la Diabetes Sacarina son consecuencia de la disfunción metabólica (Hiperglicemia, Insulinopenia y alteraciones metabólicas concomitantes), o son modificadas en parte por la misma (7). Ello ha motivado a múltiples diabetólogos para buscar la forma de lograr en diabéticos cifras de Glucemia lo más cerca posible de las fisiológicas. Ello se aplica en particular a pacientes jóvenes de Diabetes Sacarina de tipo I que depende de Insulina (IDD), que tiene mayor duración de exposición potencial a Hiperglicemia excesiva y de esta manera

tiene mayor probabilidad de ser beneficiado por el mejor control de la Glicemia en términos de disminuir el peligro de complicaciones crónicas (15).

El Avenimiento de la autovigilancia de la Glucosa Sanguínea (AVGS), como método clínico práctico ha permitido definir los blancos terapéuticos cerca de los límites fisiológicos, y ha brindado la posibilidad de comprobar el nivel de Glucemia que alcanza durante la vida ordinaria. Además el uso sistémico de (AVGS), permite establecer y poner en marcha un plan designado a alcanzar estos blancos terapéuticos, cuando se emplea de esta manera, (AVGS), se convierte en componente integral del plan terapéutico global, los primeros informes acerca de autovigilancia de la glucosa en sangre se publicaron a principios de 1978 (7, 5, 1), se han efectuado sobre este tema por lo menos 3 simposiums internacionales (7), a efecto de tener un excelente control de la glicemia, se hace imprescindible efectuar en este tipo de pacientes el test de Hemoglobina Glucosilada Alc, ya que es patente que la estimación de la concentración de Hb, Alc, es un parámetro importante para la investigación clínica en la diabetes, principalmente en pacientes tipo I Insulino-Dependientes en quienes la glicemia puede experimentar variaciones amplias. Estas variaciones de la glicemia rara vez ocurren en diabéticos que no dependen de insulina, sometidos a tratamientos alimentario o con hipoglucemiantes orales. El grado global de intolerancia a la glucosa en estos pacientes se estima con mayor facilidad y economía al medir la glucemia en ayunas (15).

GENERALIDADES SOBRE ERITROCITOS Y HEMOGLOBINA

El papel principal de los eritrocitos, es transportar oxígeno, lo que hacen gracias a su contenido de hemoglobina, la eficacia de la hemoglobina en el transporte de oxígeno es resultado de su afinidad por el oxígeno; variable característica particularísima que depende de la estructura tetramérica de la molécula. La hemoglobina principal del adulto (Hb A) contiene cuatro cadenas de polipeptidos, cadenas alfa, cada una con 141 aminoácidos, y dos cadenas beta cada una con 146 aminoácidos, se le designa $\alpha 2$, $\beta 2$. En cada una de las cadenas se encuentra un grupo Hem, que contiene un átomo de hierro un componente de menor importancia que comprende 2% a 3% de la hemoglobina total, se llama Hb A₂ y consiste de cadenas alfa y delta ($\alpha 2$, $\delta 2$). La hemoglobina predominante del feto y recién nacido (Hb F), contiene un par de cadenas alfa y un par de cadenas gamma ($\alpha 2$, $\gamma 2$). Las diferencias en las secuencias de aminoácidos de las cadenas Beta, Delta y Gamma, son múltiples, pero las propiedades fisiológicas de las hemoglobinas parecidas. La forma en que están unidas las cadenas de Globinas y los grupos Hem, proporcionan a los átomos de hierro el medio que precisan para cambiarse en reversible con el oxígeno (4), la concentración normal de hemoglobina es de 14 a 16 gramos/100 ml. de sangre toda confinada en el eritrocito. Se estima que existen aproximadamente 750 gr. y que se producen y destruyen alrededor de 6.25 gr. (90 mg/Kg), cada día. Los ácidos diluídos separan fácilmente la Hemoglobina en la proteína Globina y su grupo prostético, el Hemo, el cual es una ferroporfirina, la globina, la fracción proteínica de la Hemoglobina consta de cuatro sub-unidades, éstos tienen la estructura de un tetrámero cada unidad se compone de cadenas polipeptídicas (20), El eritrocito es estructural y metabólicamente único entre las células del cuerpo, metabólicamente es capaz

de funcionar casi enteramente por Glucolisis. La glucosa entra rápidamente al eritrocito con pura relación con su concentración extra celular. Dentro la glucosa es convertida en ácido láctico a través de una serie de reacciones catalizada enzimáticamente semejantes a los de la vía glucolítica de Embden-Meyerhof, bien conocidos en la mayor parte de las células, sin embargo la glucosa no es oxidada hasta CO₂ excéptico en ciertas circunstancias especiales (20).

HEMOGLOBINA Alc Y DIABETES SACARINA

La capacidad para valorar con exactitud el grado de hiperglicemia ha contribuido a la falta de concenso de una relación convincente a largo plazo. Las investigaciones sobre la estructura y la biosíntesis de las hemoglobinas glucosiladas en el último decenio han brindado un medio para valorar objetivamente la magnitud de la glucemia en el diabético. El uso de la concentración de la hemoglobina glucosilada como índice integrado de la glucemia a largo plazo es un método importante en la investigación y el armamentario terapéutico, pues por medio de este índice se puede hacer un mayor ajuste del equilibrio metabólico hiperglicémico (13, 23, 25).

ESTRUCTURA Y BIOSINTESIS

La cromatografía con recambio Catiónico del líquido de lisis de eritrocitos descubre cuatro componentes menores de hemoglobina de la fracción principal de hemoglobina A; un ligero componente móvil de hemoglobina fue primeramente detectado sobre gel por electroforesis en sujetos diabéticos en 1962 y fue continuado por el trabajo de Rahhar en Irán en 1968, (11) en estudios posteriores subdividieron los componentes de hemoglobina en tres grupos: la Ala, Alb y Alc, probablemente la Ala y Alb, son intermedias en la formación de Hb Alc, (23). La hemoglobina Al se produce por una reacción no enzimática que es la interacción entre la glucosa y valina aminoterminal de, la cadena beta de Hb A, el producto inicial es una base inestable de Schiff que pasa una reacción de amadori para formar una Ketone-Amina estable, no se conoce factor que influencie la Hb A, aparte de

las concentraciones de la glucosa sanguínea (11, 23).

Hemoglobina Al Concentraciones en Sangre

	<u>Normal</u>	<u>Diabéticos</u>
Hb Al 1a.	.5 - 1%	1- 2.5%
Hb Al 1b.	.5 - 1%	1- 2.5%
Hb Al 1c.	3. - 6%	6-10. %
Total Hb Al	5 - 8%	8-15%

del total de Hemoglobina.

Para propósitos clínicos Hb A y Hb Al, se usan como sinónimos, (23).

Glucosilación de Hemoglobina Glucosa

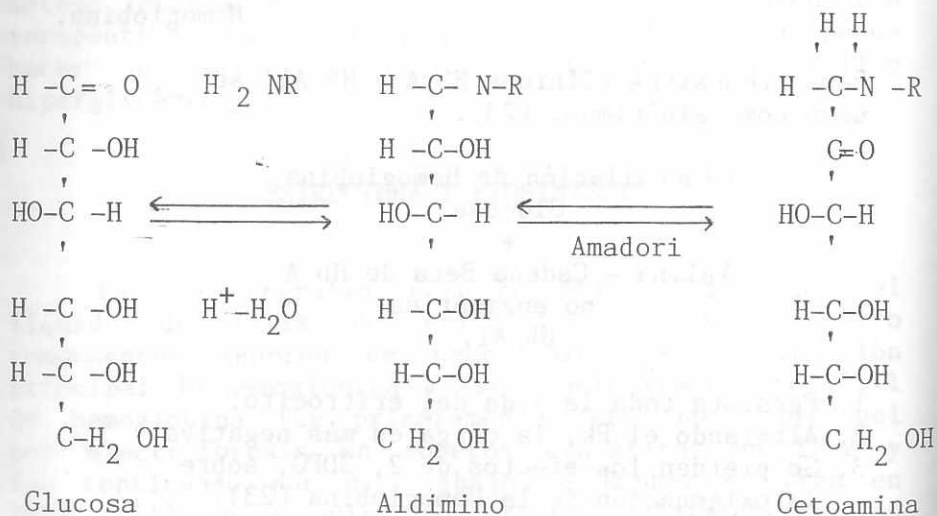
+
Valina - Cadena Beta de Hb A
no enzimática
Hb Al.

1. Persiste toda la vida del eritrocito.
2. Alterando el Pk, la carga es más negativa.
3. Se pierden los efectos de 2, 3DPG, sobre la oxigenación de la Hemoglobina (23).

Los componentes menores de Hemoglobina de la fracción principal de Hemoglobina A son; (Hemoglobina Ala, Al2, Al y Alc), llamadas globalmente fracción de Hemoglobina Al, resultan de una modificación después de la traducción de la Hemoglobina A (13,23). La Hemoglobina Alc es el más abundante de estos componentes menores y se presenta en cantidad aumentada en pacientes con Diabetes Sacarina, como consecuencia del aumento de la Glicemia. En la

Hemoglobina Alc, una molécula de Glucosa está unida al grupo Amino N, terminal de las Cadenas Beta en etapa inicial como base de Schiff, que anteriormente experimenta reordenación de Amadori con producción de una forma estable de enlaces de cetoamina (13). Este proceso entraña glucosilación después de la traducción de Hemoglobina A dentro del eritrocito que ocurre constantemente durante el lapso de vida de 120 días en la circulación.

La unión de la glucosa a la Hemoglobina ocurre no enzimáticamente por un mecanismo de 2 etapas, así:



BASE DE SCHIFF

La interacción no enzimática de la glucosa con grupos amino se forma fácilmente a aldimina (Base de Schiff), lábil y fácilmente reversible. La aldimina presenta enolización lenta en la configuración cetoamina más estable por la reordenación de Amadori (13,23,19).

En la reordenación inicial rápida y reversible se forma una Base de Schiff (Aldimina), que experimenta lentamente la reordenación de Amadori, para producir una forma cetoamina más estable. La formación de Base de Schiff, es rápida, depende de la concentración de la glucosa y es fácilmente reversible con la diálisis de la muestra de la reacción o al disminuir la concentración de glucosa. La fácil reversibilidad de la Base de Schiff explica el fenómeno reversible de (glucosilación rápida), pues la forma de Base de Schiff de la Hemoglobina Al, presenta elución de la resina de intercambio catiónico con la misma movilidad que la forma Cetoamina más estable (13, 23, 19). Aunque la forma 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 la Hemoglobina es un proceso general e inespecífico, cuya magnitud es regida principalmente por la concentración predominante de glucosa y por las reactividades relativas de los diversos grupos Amino (13.23).

La estimación de Hb A, es usualmente bien cuantificable por una técnica de cambio de catión de resina (35), un método alternativo calorimétrico se busca en la reacción de Hb Alc con ácido oxálico de 5 hidroximetil furfural, en una serie de investigaciones demostraron que los niveles de Hb Al son significativamente correlacionados con muchos parámetros del control de la glicemia en pacientes con Diabetes Mellitus, en un estudio de 200 diabéticos demostraron una relación entre Hb Al y un ligero cambio de glicemia sanguínea, un incremento de Hb Al ocurrió cuando los niveles excedían de 140 mmoles/litro (25). Algunos pero no todos los estudios muestran significantes correlaciones entre Hb Al y concentración de niveles altos de triglicéridos y colesterol sérico en pacientes con Diabetes Inestable.

HEMOGLOBINA GLUCOSILADA EN RELACION A LA HIPERGLICEMIA

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. Como prueba directa de esta relación se han obtenido tres clases así:

- a) Disminución de la concentración de Hemoglobina Glucosilada después de lograr dominio óptimo de la Hiperglicemia.
- b) Muchos estudios que corroboran la relación entre la Hemoglobina Glucosilada y diversos índices de Hiperglicemia.
- c) Magníficas correlaciones entre la valoración única del nivel de control del paciente y la concentración de Hemoglobina Glucosilada (13).

Otra potencial y actual aplicación incluye la determinación de la duración de antecedentes de Hiperglicemia, en nuevos casos de ataques de Diabetes en pacientes juveniles que se presentan con cetoacidosis, evaluación objetiva de la educación y la evaluación de las nuevas formas de la terapia de Diabetes Mellitus, por ejemplo: la efectividad de los hipoglucemiantes orales, trasplante de células beta, o tecnologías de Páncreas artificial.

Esta tecnología nueva, debe ser considerada como de mucha utilidad en estos problemas de adecuación de la glicemia y su tratamiento (28).

ESTIMACION DE LA CONCENTRACION DE HB A1c

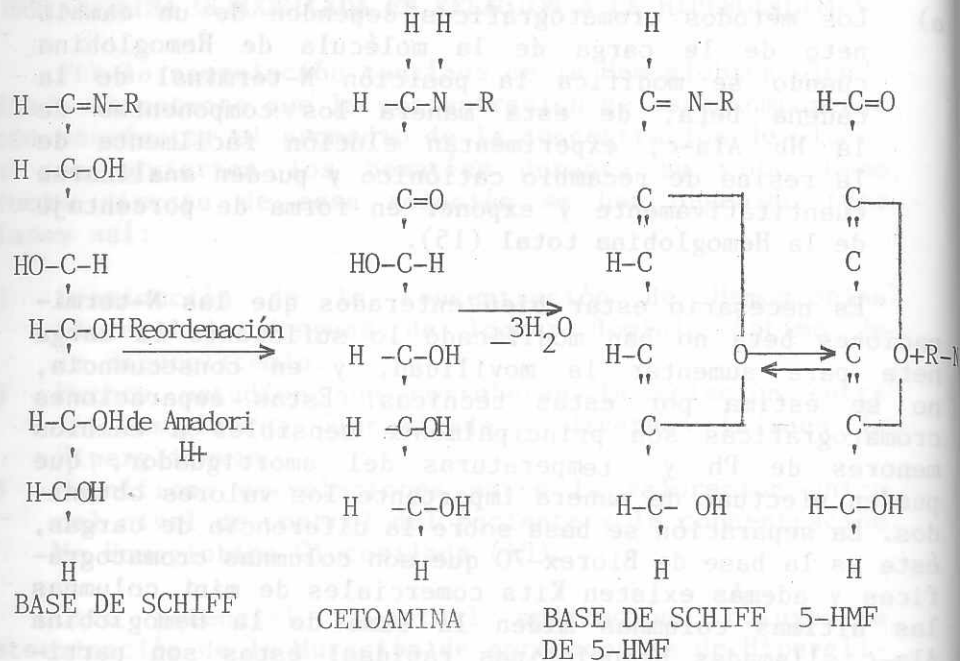
La glucosilación de la Hb se estima en la actualidad por 2 métodos fundamentales que dependen de distintos principios y dan resultados independientes que sin embargo guardan relación, así:

- a) 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 Ala-c, experimentan elución fácilmente de la resina de intercambio catiónico y pueden analizarse cuantitativamente y exponer en forma de porcentaje de la Hemoglobina total (15).

Es necesario estar bien enterados que las N-terminaciones beta no han modificado lo suficiente la carga neta para aumentar la movilidad, y en consecuencia, no se estima por estas técnicas. Estas separaciones cromatográficas son principalmente sensibles a cambios menores de Ph y temperaturas del amortiguador, que pueden efectuar de manera importante los valores obtenidos. La separación se basa sobre la diferencia de cargas, ésta es la base de Biorex-70 que son columnas cromatográficas y además existen Kits comerciales de mini columnas las últimas columnas miden la suma de la Hemoglobina Ala-c, llamadas Hemoglobinas rápidas; éstas son particularmente sensibles a cambios en la temperatura y el ph en términos generales.

Los métodos que dependen de cambio en la carga no son fácilmente susceptibles a estandarización ni a procedimientos de control de calidad a largo plazo (13, 19).

- b) 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 carbohidrato ligado a cetoaminas por calentamiento en medio ácido y se hace análisis colorimétrico cuantitativo con ácido 2-tiobarbitúrico.



5-HMF + ácido 2-tiobarbitúrico \rightarrow aducto (Abs más 443- mm.)

Características químicas de la prueba colorimétrica con ácido tiobarbitúrico (TBA), para descubrir glucosilación. Sólo la forma reordenada en cetoamina para producir 5-hidroximetilfurfural (5-HMF). Este último se descubre porque forma un aducto con el ácido tiobarbitúrico.

Esta prueba tiene las ventajas de que se efectúa con facilidad y brinda valoración fidedigna de la glucosilación total, es específica para la forma estable de la cetoamina y es particularmente adecuada para procedimientos de control de calidad y estandarización de laboratorio (13); recientemente se han presentado diversos métodos nuevos y prometedores, un método prima-

rio y muy sensible para la estimación de glucosilación total en cantidades muy pequeñas de proteína (0.5 mg. de Hemoglobina), el método depende de estimación fluorométrica del formaldehído liberado por oxidación de la proteína con peryodato. Garlick y Col., en fecha reciente (13,14), describieron un nuevo método cromatográfico prometedor que difiere netamente de los demás métodos cromatográficos, se utilizan cuentas de poro grande (Glyco Gel B), con ácido fenilborónico inmovilizado, las cadenas laterales de ácido borónico forman complejos reversibles con los grupos hidroxilo adyacentes de fracciones de carbohidrato. (Por ejemplo: Exosa ligada a Cetoamina). que se presentan en las proteínas con retención selectiva resultante de proteínas glucosiladas. Las proteínas glucosiladas pueden someterse a elución específica de las cuentas con glucosa. Los primeros resultados con este método sugieren que la glucosilación explica solo aproximadamente 70% de la fracción de Hemoglobina Alc, fracción aislada por cromatografía de intercambio catiónico en un hemolizado. Ello es compatible con la observación de diversas sustancias que no son glucosa susceptibles de modificar el aminoácido N-terminal de la cadena beta (Carbamilación), (13).

LIMITACION DE LA VALORACION DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

A continuación se enumeran diversas circunstancias en las cuales los procedimientos de tipo cromatográfico originan valores anormales falsos. Estados de la índole de anemias, ingesta de aspirina, antibióticoterapia e ingesta de alcohol, pueden producir concentraciones aumentadas falsas de Hemoglobina glucosilada, por las técnicas cromatográficas. Estos efectos dependen de cambios en la carga de moléculas de Hemoglobina producidos por modificación después de la traducción que ocurre por mecanismos diferentes de glucosilación (13,23). Por ejemplo: La Hemoglobina A es modificada en pacientes

de Uremia por el cianato que deriva de la Urea lo cual produce especies de Hemoglobina Ala-c (9), estas especies de Hemoglobina carbamilada producen cifras aumentadas falsas de Hemoglobina Al, en la Uremia al emplear las técnicas cromatográficas, pero no se estiman con el procedimiento o colorimétrico de TBA. Se aplican consideraciones semejantes al ingerir aspirinas, anti-bióticos y alcohol.

La presencia de Hemoglobina Fetal (Hb F), y también de algunas otras variantes, la Hemoglobina con carga negativa poco común, por ejemplo: Hemoglobina H y la Hemoglobina I también puede producir marcada elevación de los niveles de Hb Al de la alteración de las cargas moleculares. En contraste pacientes con Hemoglobinas variantes tales como Hemoglobina S C, o D. presentan cifras bajas falsas, porque las Hemoglobinas con carga más positiva se conjugan más fuertemente a la resina de recambio catiónico (32). Debe recordarse que la concentración de Hemoglobina glucosilada (estimada con cualquiera de los métodos), disminuirá de manera importante en sujetos con disminución de la vida del eritrocito, o en enfermos con eritropoyesis activa, como por ejemplo: Embarazadas. Actualmente en la práctica es frecuente efectuar cromatografía directa del producto de lisis de sangre entera, lo cual puede producir artefactos en dos circunstancias, en muestra de sangre hiperlipémica, el aumento de la fracción, de Hemoglobina rápida puede resultar de trastorno por la lactescencia. Cuando se emplean métodos de columna rápida para estimar la Hemoglobina Al se medirán cantidades de las especies lábiles de aldmina de Hemoglobina Alc junto con la Hemoglobina Alc de Cetoamina estable. Este problema no se presenta si los hemolizados se someten a diálisis adecuada antes de la cromatografía, la estimación específica de glucosilación total de Hemoglobina 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 eritrocitos (12, 23, 29).

ESTADOS QUE ORIGINAN FALSAS VARIACIONES DE LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

Estados que originan aumentos falsos de la Hemoglobina Al.

- Anomalías Cromatográficas
- Hiperlipemia (por lactescencia)
- Aumento de la temperatura, del PH del amortiguador o ambos
- Variaciones de la Hemoglobina con carga negativa (ej.: Hb F)
- Variantes de Hemoglobina con carga positiva (ej.: Hb, S, D,C)
- Hiperglicemia aguda (glucosilación rápida)
- Fallo renal (secundario a Hemoglobina Carbamilada)
- Deficiencia de Hierro (anemia)
- Esplenectomía
- Niveles elevados de triglicéridos
- Otras modificaciones después de la traducción de la Hemoglobina
 - Aspirina (Acetilación)
 - Antibióticos (peniciloilación)
 - Alcohol (5 desoxi-xilulosa -1- fosfato)
 - Uremia (Carbamilación)

Trastornos de la dinámica de los eritrocitos:

- Aumento de la destrucción, por ej.: en la Anemia Hemolítica
- Eritropoyesis activa, por ej.: Embarazo
- Transfusiones sanguíneas recientes
- Pérdidas sanguíneas agudas o crónicas.

INDICACIONES PARA EMPLEO DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

La estimación de la concentración de Hemoglobina glucosilada es importante para la investigación clínica en la Diabetes, principalmente en sujetos con Diabetes que depende de insulina, en quienes la glicemia puede experimentar variaciones amplias, estas variaciones de la glicemia rara vez ocurren en diabéticos que no dependen de insulina, sometidos a tratamientos con dieta alimenticia, con hipogluceantes orales o de ambas maneras. El grado global de intolerancia a la glucosa en estos pacientes se estima con mayor facilidad y economía al medir la glucemia en ayunas, claro está que la concentración de Hemoglobina glucosilada siempre puede estimarse con el paciente sin estar en ayunas y en consecuencias quizá sea más adecuada en la asistencia de diabéticos en general y en la práctica de consultorio en particular.

Por otro lado con el test de Hemoglobina glucosilada el médico puede de manera independiente y objetiva valorar la glicemia diabética promedio con colaboración mínima del paciente. De manera análoga los resultados objetivos pueden tener influencia positiva de motivación para el paciente al brindar un blanco para regulación promedio de la glicemia, así se facilita la comparación de distintos regímenes terapéuticos o de grupos de pacientes, (13,29,32,23). El test de Hemoglobina glucosilada es aplicable y puede ser usado en pacientes diabéticas embarazadas en las primeras visitas, por gestación ya que nos indica el control metabólico de la glucosa y su adecuación en un período de 1 a 2 meses, esto es muy importante ya que hiperglicemia materna es muy asociada a anormalidades congénitas así como a morbi-mortalidad perinatal.(26, 3); Siguiendo al paciente con test adecuados de Hemoglobina glucosilada se puede lograr un mejor control glicémico y se pueden reducir complicaciones futuras (24).

USOS CLINICOS DE LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

Comunmente usada:

- Embarazadas
- Pacientes con un régimen terapéutico bien ajustado
- Pacientes no controlados
- Pacientes con test para orina con umbral renal Desconocido
- Pacientes con Diabetes Estable, sin control ajustado para la Diabetes
- Estudios de investigación que evalúan modos alternativos de terapia en diabéticos
- Pacientes que son insulino-dependientes (Diabetes Inestable)

Ocasionalmente usado:

- Diagnóstico de Diabetes en pacientes con margen persistente de cambios ligeros en los niveles de glicemia

Usos posibles:

- Diabetes no insulino-dependientes
- Diabéticos Insulino-dependientes quienes no tienen un control ajustado
- Correlación de niveles elevados de Hb A glucosilada con complicaciones por hiperglicemia sostenida

No probado:

- Predicciones de futuras complicaciones de la Diabetes.

MATERIAL Y METODOS

Para llevar a cabo nuestro estudio se tomó como muestra el número de 20 pacientes diabéticos tipo I insulino-dependientes menores de 30 años, para completar el número de pacientes se procedió a pedir autorización al comité de investigación del Hospital General San Juan de Dios, para revisar el archivo y por medio del localizar las direcciones de los pacientes, citarlos a la consulta externa. Estos pacientes se completaron después de revisar fichas clínicas desde el año 1980. Luego de completar el número de pacientes se procedió a tener reuniones periódicas cada sábado con el fin de dar información académica sobre la diabetes y sus aspectos terapéuticos como dieta, e Insulino terapia. Se siguieron por 6 semanas con controles de glicemia semanal y un test de Hb Alc, al inicio de las 6 semanas y otro al final de las 6 semanas con el objeto de correlacionar estos valores y demostrar nuestra hipótesis.

Recursos Utilizados:

Humano

- Personal médico interesado en el estudio, (Asesor, Revisor e Investigador)
- 20 pacientes diabéticos tipo I insulino-dependientes menores de 30 años de ambos sexos.

Inmuebles

- Hospital General San Juan de Dios, sección de archivo y consulta externa
- Laboratorio de la casa Boehringer Mannheim
- Local de una clínica privada

Instrumentos

- Fotometro de reflectancia
- Un Reflelux

Equipo de Laboratorio

- Baño de María

- Pipetas de alta Presición
- Tubos de ensayo y probetas
- Tiras reactivas haemo-glucotest
- Jeringas desechables
- Frascos con heparina para conservar la muestra de sangre
- Kits de Hb Alc para 100 muestras

Papelería

- Hojas de papel bond.

PROCEDIMIENTO

- 1.- Después de haber completado la muestra de 20 pacientes diabéticos tipo I insulino-dependientes, se procedió a tomar una muestra de sangre de 2 cm, a la cual se le adicionó heparina para evitar que se coagulara, a la vez se efectuó control de glicemia con una tira reactiva Haemo-glucotest 20-800 R, y el aparato Relolux, luego se efectuó el test de hemoglobina glucosilada Alc, con el método cromatografico según Schnek A.G. y W.A. Schroeder (34) luego se efectuaron controles de glicemia cada semana y al llegar a la sexta semana se efectuó el segundo test de Hb Alc, posteriormente se procedió a correlacionar valores de Hb Alc, y valores de glicemia.
- 2.- Se efectuaron reuniones periódicas con los pacientes a fin de dar un buen plan educacional sobre la aplicabilidad del test de Hb Alc, y las ventajas de tener un índice certero de la hiperglicemia en un período de varias semanas ya que la Hb Alc, permite al paciente ver cómo ha estado su control hiperglicémico.
- 3.- Todas las muestras de Hb Alc, se procesaron en el laboratorio de la casa Boehringer Mannheim, con los pasos dictados por el método cromatográfico según Schnek A.G. y W.A. Schroeder (34). La fórmula utilizada para el cálculo fue:

$$\% \text{ Hb A1} = \frac{E1}{E1 + (4.75 \times E2)} \times 100$$

donde E1 = Extinción de la fracción A1
 E2 = Extinción de las otras hemoglobinas
 E1 + (4.75 X E2) = Estimación de la hemoglobina total.

- 4.- Para efectuar los controles de glicemia se utilizó tiras reactivas haemo-glucotest 20-800 R, y el aparato reflolux siguiendo todas las indicaciones necesarias para obtener buenos resultados.

PRESENTACION DE RESULTADOS

CUADRO No. 1

Correlación de valores de glicemia y Hb Alc, al inicio del estudio.

Pacientes	Glicemia mg%	Hb Alc, %
1	172	9.90
2	260	12.88
3	87	10.63
4	180	11.44
5	170	9.25
6	122	10.33
7	157	10.38
8	314	10.15
9	180	12.93
10	300	14.29
11	150	10.15
12	187	11.40
13	380	12.74
14	120	9.90
15	120	10.88
16	215	12.86
17	87	13.90
18	310	12.80
19	120	11.00
20	128	9.10
$\bar{X} = 187.95$		$\bar{X} = 11.34$

Fuente: ficha de recolección de datos.

Como puede observarse los valores de glicemia tomados al inicio del estudio oscilaron entre 87 mg% el más bajo y 380 mg% el más alto con una media de 187.95 mg% y los valores de Hb Alc, oscilaron entre 9.10% el más bajo y 14.29% el más elevado con una media de 11.34%, lo que indica que todos los valores de Hb Alc, estaban elevados ya que se toman como normales en estos pacientes los valores hasta 8%. Puede observarse también que 13 pacientes presentaron hiperglicemia al momento de efectuar el primer control.

CUADRO No. 2

Niveles de Glicemia mg% tomados en ayunas durante las 6 semanas

PACIENTES	SEMANAS					
	1	2	3	4	5	6
1	172	150	190	200	120	90
2	260	300	280	120	230	380
3	87	150	100	160	114	110
4	180	120	200	280	100	122
5	170	120	90	115	80	180
6	122	150	180	200	115	300
7	157	300	80	130	200	100
8	314	280	300	180	215	115
9	180	150	170	200	110	167
10	300	314	215	190	130	290
11	150	180	95	115	180	200
12	187	280	314	110	80	300
13	380	223	300	290	320	230
14	120	150	168	267	306	290
15	120	215	320	237	168	314
16	215	350	220	195	187	220
17	87	300	276	115	159	280
18	310	194	136	85	220	300
19	120	85	214	158	340	214
20	128	115	95	169	113	90

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Como puede verse los valores de glicemia presentan amplias variaciones las cuales van desde valores normales a valores hiperglicémicos.

CUADRO No. 3

Correlación de glicemias promedio de las 6 semanas de estudio con valores de Hb Alc, al final del estudio.

Pacientes	Glicemias promedio de las 6 semanas en mg %	Hb Alc %
1	173.67	10.80
2	261.67	13.00
3	120.17	11.60
4	167.00	11.95
5	125.83	10.50
6	177.83	11.00
7	161.17	10.90
8	234.00	11.80
9	162.83	13.30
10	239.83	14.90
11	153.33	10.90
12	211.83	12.60
13	290.50	13.80
14	216.83	10.80
15	229.00	11.60
16	231.17	13.60
17	202.83	14.20
18	207.50	12.98
19	188.50	11.68
20	118.33	9.76

$$\bar{X} = 193.91$$

$$\bar{X} = 12.08$$

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Podemos observar que los valores promedio de glicemia tomados durante las 6 semanas fueron de 118.33

mg% los más bajos y 290.50 mg% los más elevados. Los valores de Hb Alc, más elevados fueron de 14.90% y los más bajos 9.76%, como puede verse el comportamiento de los valores de glicemia y la Hb Alc, se corresponden directamente. Como puede verse que los pacientes siguieron con variaciones amplias de la glicemia.

RESULTADOS

La investigación de los niveles de hemoglobina glucosilada como índice del equilibrio metabólico en pacientes diabéticos lábiles en controles efectuados en 20 pacientes, utilizando la técnica cromatográfica según Schnek A.C. y W.A. Schroeder (34), y la correlación con los niveles de glicemia sanguíneos tomados una vez por semana, dieron los resultados siguientes:

Los controles de la primera semana de Hb Alc, en los 20 pacientes dieron valores elevados por arriba de lo normal oscilando éstos entre 9.10% y 14.29%.

Los valores de glicemia en la primera semana oscilaron entre 87 mg% el más bajo y 380 mg% el más alto, presentando una media de 187.95 mg% las glicemias de los 20 pacientes, asimismo presentaron una media de 11.35% de Hb Alc, los 20 pacientes lo que indica que todos presentaron valores elevados de glicemia y de Hb Alc, sobre los valores normales, si se observa el valor promedio en estos pacientes aunque en la realidad algunos presentaron valores normales de glicemia pero todos elevados de Hb Alc.

Durante las 6 semanas los controles de glicemia dieron valores con variaciones euglicémicas a hiperglicémicas, los valores promedio de glicemia durante las 6 semanas oscilaron entre 118.33 mg% el más bajo y 290.5 mg% el más alto, y los valores de Hb Alc, tomados al final del estudio o sea a las 6 semanas del primero fueron de 9.76% el más bajo y 14.90% el más elevado por estudios anteriores podemos ver que todos se encontraron elevados (35,2,29,23); Todos los pacientes reunieron características apropiadas para efectuar el test de hemoglobina glucosilada (24).

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Al inicio del estudio se encontraron valores de glicemia con amplias variaciones, lo que es propio de este tipo de pacientes ya que tienen fuerte tendencia hacia la descompensación, la utilidad de efectuar exámenes de glicemia en estos pacientes que se sabe se mantienen hiperglicémicos es que se puede correlacionar mejor con la Hb Alc, y se espera de estos que tengan la Hb Alc, más elevada dependiendo del tiempo de estar hiperglicémicos. Un paciente puede estar hiperglicémico al momento de efectuar la Hb Alc, y esta salir normal, esto nos indicará que el paciente anteriormente no ha estado hiperglicémico, ya que de haberlo estado se hubiera glucosilado la Hb. En promedio las glicemias al inicio se encontraban en 187.95 mg%, y los valores de Hb Alc, en 11.34%, lo que indica que estos pacientes han tenido hiperglicemias en las semanas o meses anteriores al control de la Hb Alc, el reactivo utilizado para procesar la Hb Alc, elimina la hemoglobina lábil que se forma en horas anteriores hasta 5 días antes de tomar la muestra, esto favorece en el aspecto de que si el paciente presenta una fuerte hiperglicemia antes de tomar la muestra, esta no es alterada significativamente, y así evitamos un falso dato.

El valor más elevado de Hb Alc, correspondió a 14.29 % lo que indica que este paciente ha tenido una hiperglicemia más elevada y por lo mismo ha estado más descompensado. En promedio los valores de Hb Alc, estuvieron elevados correspondiendo el 11.35%.

Los valores promedio de los controles de glicemia por semana estuvieron en 193.91 mg%, los valores de Hb Alc, del segundo control efectuado a las 6 semanas en 12.08%, como puede verse ningún paciente presentó valores de Hb Alc, normales. En general el comportamiento

de la Hb Alc, y la glicemia se corresponden en forma directa porque a mayor hiperglicemia a largo plazo mayor aumento de la Hb Alc.

La variación que presentó la Hb Alc, entre la primera muestra y la segunda, aumentó en proporción a la hiperglicemia.

La Hb Alc, regularmente se eleva en pacientes que se mantienen hiperglicémicos, porque la hiperglicemia provoca la glucosilación no enzimática de la Hb. En pacientes que tienen Hb Alc elevada y controles de glicemia normales en el momento de efectuar el test de hemoglobina glucosilada, podemos ver que la glicemia se queda corta para ver como ha estado el equilibrio metabólico en un período de 3 a 4 meses anteriores al examen y en cambio la Hb Alc, nos indica que el paciente ha tenido períodos de hiperglicemia anteriores.

RESUMEN

La investigación consistió, en efectuar el test de Hb Alc, en 20 pacientes diabéticos lábiles insulino-dependientes menores de 30 años de ambos sexos el estudio se efectuó con pacientes del Hospital General San Juan de Dios, se efectuó un test de Hb Alc, y un examen de glicemia al inicio de las 6 semanas y luego se efectuó un control de glicemia en ayunas en todos los pacientes por semana hasta llegar a la sexta semana, donde se efectuó otro control de hemoglobina glucosilada para correlacionar posteriormente los valores de Hb Alc, y los valores de glicemia, los resultados obtenidos al inicio fueron de; valores de glicemia de 87 mg% el más bajo y 380 mg% el más elevado, los valores de Hb Alc, en la primera semana se encontraron elevados de lo normal, el valor más bajo fue de 9.10% y el más elevado 14.29%. Durante las 6 semanas los valores de glicemia presentaron amplias variaciones como puede verse en los cuadros, el promedio de la glicemia más baja fue de 118.33 mg% y la más alta de 290.5 mg%, durante las 6 semanas. Los valores de Hb Alc, fueron de 9.76% el más bajo y 14.90% el más elevado. Como puede verse todos los valores de Hb Alc, estaban elevados, correspondiéndose así a menor promedio de glicemia menor Hb Alc, y a mayores promedios de glicemia mayores valores de Hb Alc.

Para efectuar el test de hemoglobina glucosilada se utilizó un Kits de Hb Alc, para 100 muestras, y para los controles de glicemia se utilizó tiras reactivas haemo-glucotest y un aparato reflolux que mide valores de glicemia hasta 400 mg %.

CONCLUSIONES

1. Se encontraron valores de Hb Alc, elevados en todos los pacientes estos valores oscilaron entre 9.10% el más bajo y 14.29% el más elevado, en los controles efectuados durante la primera semana y los valores de glicemia estaban entre 87 mg% el más bajo y 380 mg% el más alto presentando una media de 187.95 mg% las glicemias en los 20 pacientes. El valor promedio de Hb Alc, fue de 11.35%.
2. Los valores promedio de las 6 semanas de glicemia se encontraron los más bajos en 118.33 mg% y 290 mg% los más altos los valores de Hb Alc, al final del estudio fueron de 9.76% el más bajo y 14.90% el más alto, correspondiéndose estos en forma directa es decir a mayor hiperglicemia mayor hemoglobina glucosilada.
3. Se demostró que todos los pacientes tenían valores elevados de hemoglobina glucosilada.

CLARK JONES

RECOMENDACIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos, en los cuales demostramos que todos los pacientes diabéticos tipo I lábiles tenían valores elevados de Hb Alc, recomendamos que se utilice el test de Hb Alc, como parámetro certero para controlar al paciente y adecuar todos aquellos factores que intervienen en el nivel hiperglicémico del diabético lábil. La Hb Alc, puede efectuarse 3 ó 4 veces al año.

A N E X O

Como instrumento para la medición de las variables utilizamos la siguiente hoja de trabajo.

- Nombre
- Edad
- Sexo
- Antecedentes de Diabetes
- Tiempo de evolución de la Diabetes
- Tratamiento actual
 - Plan alimenticio
 - Ejercicio
 - Insulino-terapia
- Controles de glicemia
- Controles de Hb Alc
- Factores que pueden alterar los valores de Hb Alc
 - Si ___
 - No ___

Dr. EDGAR AXEL OLIVA
Dr. GILBERTO HERNANDEZ
Br. ROBERTO GRAMAJO G.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bleicher, S. J. et al. Home glucose monitoring. *Diabetes Care* 1980 Apr; 3(3):57-186
2. Bun, H. F. et al. Further identification of the nature and linkage of the carbohydrate in hemoglobin Alc. *Biochem Biophys* 1975 Mar; 67(5): 103-109
3. Bun, H. F. et al. The biosynthesis of human hemoglobin Al, slow glycosylation of hemoglobin in vivo. *Clin Invest Med* 1976 Aug; 57(8):1652-1659
4. Conley, L. Hemoglobina, hemoglobinopatías y talasemias. En: Beeson, P. y W. MacDermont. *Tratado de medicina interna Cecil Loeb* 14a. ed. México, Interamericana, 1977 t. 2(pp.1724-1726)
5. Danowski, J. et al. Jet injection of insulin during self monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1978 Jun; 1(8):27-33
6. Ditzel, J. et al. Hemoglobin Alc, concentrations after initial insulin treatment for newly discovered diabetes. *Br Med J* 1978 Mar 25; 1(6418):741-742
7. Dorf, A. et al. Retinopathy in pima indians relationships to glucose level, duration of diabetes age at, diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes* 1976 July; 25(7):554
8. Fajans, S. et al. Clinical and etiological heterogeneity of idiopathic diabetes mellitus. *Diabetes* 1978 Feb; 27(2):112

9. Fluckinger, R. et al. Hemoglobin carbamylation in uremia. *N Engl J Med* 1981 Mar 22; 304(9): 823-827
10. Foster, D.W. Diabetes mellitus. En: Harrison's, T. R. y J. Isselbacher. *Principles of internal medicine*. 9a. ed. New York, McGraw-Hill 1980. 2073 p. (pp.1741-1755)
11. Gabbay, K. H. et al. Glycosylated hemoglobins A, in diabetic patients. *Diabetes* 1979 May; 28(5):337-340
12. Gabbay, K. H. et al. Glycosylated hemoglobins and long-term blood glucose control in diabetes mellitus. *Clin Endocrinol Metab* 1977 Dec; 44(4):859-864
13. Gabbay, K. M. et al. Glicosylated hemoglobins and diabetes. *Med Clin North Am* 1982 Nov; 66(6):1309-1315
14. Garlick, R.L. et al. Affinity chromatography an improved method for measuring glycosylated hemoglobin. *Br med J* 1981 May 3; 30(8367):393
15. Genuth, S. et al. Clasificación and diagnosis of diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 1982 Nov; 66(6):1191-1207
16. Genuth, S. et al. Plasma insulin and glucose profiles in normal obese, and diabetic persons. *Ann Intern Med* 1973 Mar; 79(3):333-37
17. Gepts, W. et al. Hyperplasia of "pancreatic polypeptide" cell in the pancreas of juvenile diabetic. *Diabetologia* 1977 Nov; 13(11):13.28

18. Gonen, B. et al. Hemoglobin A, indicator of metabolic control of diabetic patients. *Lancet* 1977 Mar 17; 2(8041):734-737
19. Guenther, B. M. et al. Monitoring metabolic control in diabetic outpatients with glycosylated hemoglobins. *Ann Intern Med* 1980 Mar; 92(3): 357-360
20. Harper, H. A. et al. *Manual de química fisiológica*. 7a. ed. México, Manual Moderno, 1981. 775p. (pp. 637-641)
21. Herrera Pombo, J. L. et al. *Diabetes Mellitus; bases patogénicas, clínicas y terapéuticas*. Madir, Harofarma, 1984. 256p.(pp. 98-182)
22. Jackson, R. L. et al. The definition of chemical diabetes in children. *Metabolism* 1973 Feb; 22(2): 229
23. Jerums, G. et al. Hemoglobin A1, a new index of blood glucose control. *Medicographia* 1983 Jan 30; 1(2):12-13
24. Jovanovic, L. et al. The clinical utility of glycosylated hemoglobin. *Am J Med* 1981 Feb; 70(3):331-338
25. Karamanos, B. et al. Rapid changes of hemoglobin Alc, fractions following alterations of diabetic control. *Diabetologia* 1977 Jan; 13(6):406
26. Karlsson, K. et al. The outcome of diabetic pregnancies in relation to the monitoring blood sugar level. *Am J Obstet Gynecol* 1972 Jan; 112(8): 213-220

27. Koenig, R. J. et al. Correlation of regulation and hemoglobin Alc, in diabetic. N Engl J Med 1976 Aug 31; 295(8):417-420

28. Liliana, A. et al. Hemoglobin components with diabetes mellitus. N Engl J Med 1971 Feb 22; 284(3):353-357

29. Linda, J. et al. Glycosylated hemoglobins assays in the management and diagnosis of diabetes mellitus. Ann Intern Med 1984 Nov; 101(11):710-713

30. Madsen, H. et al. Hemoglobin Alc, determination in diabetic pregnancies. Diabetes Care 1981 Sep; 4(9):320

31. Rodríguez García, M. et al. Use of glycosylated hemoglobin as a pronostic, in patient diabetic, Rev Clin Esp 1983 Nov 15; 171(3):179-183

32. Sosenko, J. M. et al. Glycosylation of variant hemoglobins in normal and diabetic subjets. Diabetes Care 1980 Mar; 3(6):590-593

33. Suendsen, P. A. et al. Rapid changes in chromatographically determined hemoglobin A, induced by short-term changes in glucose concentration. Diabetologia 1980 Nov; 19(11):130-136

34. Test-Combination hemoglobin (Hb Alc). Mannheim, Boehringer, 1981. 1p.(instructivo)

35. Trinelli, L. A. et al. Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. N Engl J Med 1971 Feb 28; 284(3):353-357

36. Winter, R. J. et al. Chemical diabetes in childhood, integrated concentrations of glucose, insulin and growth hormone. Diabetes 1978 Mar; 27(3):909

To Go

E. Anguadell

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:

[Handwritten signature]

Dr. *[Name]*
ABRUM.

Alcalde,
Cajalpa

SATISFECIO:

[Handwritten signature]
REVISOR

APROBADO:

[Handwritten signature]
DIRECTOR DEL CICS



Mario René Moreno Cambará
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U S A C .

Guatemala, Guatemala, de Septiembre de 1985

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