

Moléculas que reconocen y detectan hemoglobina glicada: un indicador químico de la *diabetes mellitus*

M. Karina Salomón, Iván Bazany y Alejandro Dorazco

¿Cómo la Química contribuye a la lucha contra la *diabetes mellitus*?

La Química es uno de nuestros mejores aliados en la lucha contra padecimientos globales en los seres vivos, debido al desarrollo constante y creciente de nuevas moléculas funcionales para el tratamiento y detección de enfermedades.

La *diabetes mellitus* tipo 2 es un trastorno metabólico caracterizado por el aumento de los niveles de glucosa en la sangre (hiperglucemia > 120 mg/dL), lo cual genera reacciones bioquímicas no enzimáticas de glicación de proteínas como la hemoglobina (HbA) en los humanos.^[1] En términos químicos, la hemoglobina glicada (HbA_{1c}) se puede definir como el producto de la condensación de la glucosa con el aminoácido N-terminal (L-valina) de la cadena beta de la hemoglobina, de acuerdo a la IUPAC su denominación química general es N-1-desoxifructosil-beta-Hb^[2].

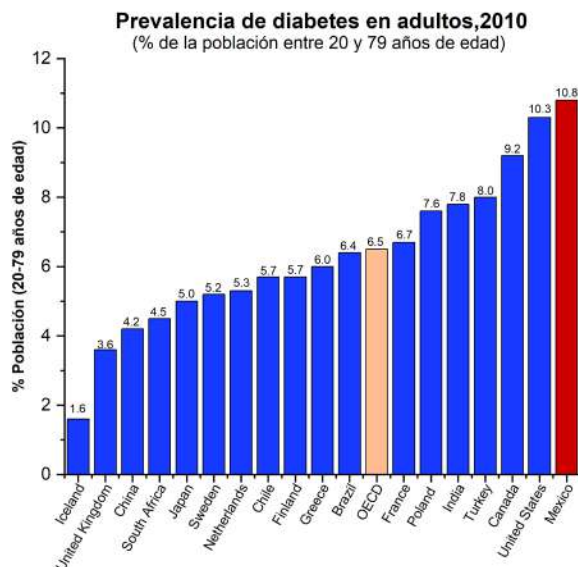
En el proceso de glicación entre la cadena β de la hemoglobina y la glucosa de la sangre se pueden distinguir dos etapas principales (Esquema 1) la primera que consiste en la condensación rápida (~ horas) entre la valina N-terminal y la glucosa para generar una base de Schiff, que es un producto de la reacción de Maillard

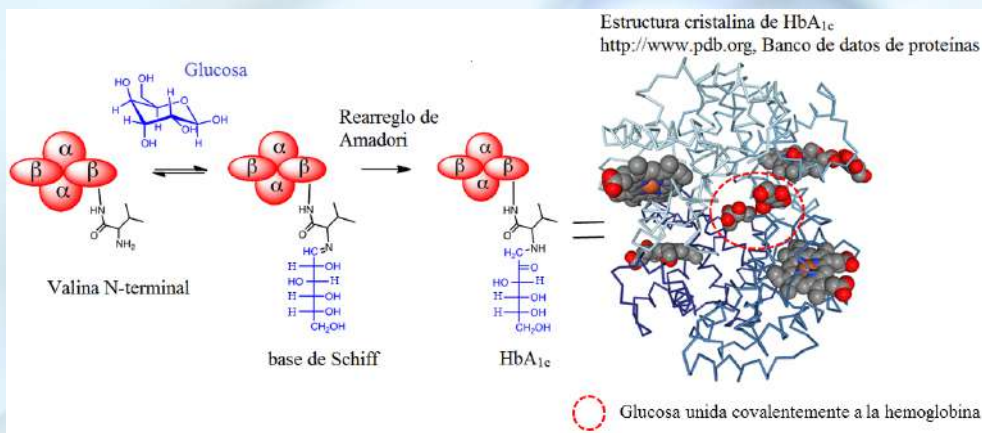
y la segunda, en donde la base de Schiff tiene una reestructuración del doble enlace del tipo Amadori, formándose de manera irreversible un producto de Amadori proteico estable (HbA_{1c})^[3]. Por otro lado la hemoglobina glicada (HbA_{1c}), es uno de los marcadores químicos más importantes para el control y diagnóstico de *diabetes mellitus*, debido a que su concentración en sangre es una biblioteca molecular de los niveles promedio de glucosa en un periodo de tres meses previo al análisis. Por último, es conocido que niveles altos de concentración de HbA_{1c}, mayores a 7% de la hemoglobina total, están relacionados con enfermedades cardiovasculares, nefropatías y retinopatías^[5].

En 2010, la Asociación Americana de Diabetes recomendó incluir la cuantificación de HbA_{1c} como prueba con valor diagnóstico para su detección y tratamiento^[6], desde entonces, el desarrollo de receptores artificiales y sensores para HbA_{1c} ha atraído la atención de grupos de investigación alrededor del mundo por sus potenciales aplicaciones en la identificación, cuantificación y separación de la HbA_{1c}^[7].

Tabla. 1. Diabetes tipo 2 en países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OECD). Es un organismo de cooperación internacional compuesto por 38 sedes.

<https://www.oecd-ilibrary.org/>





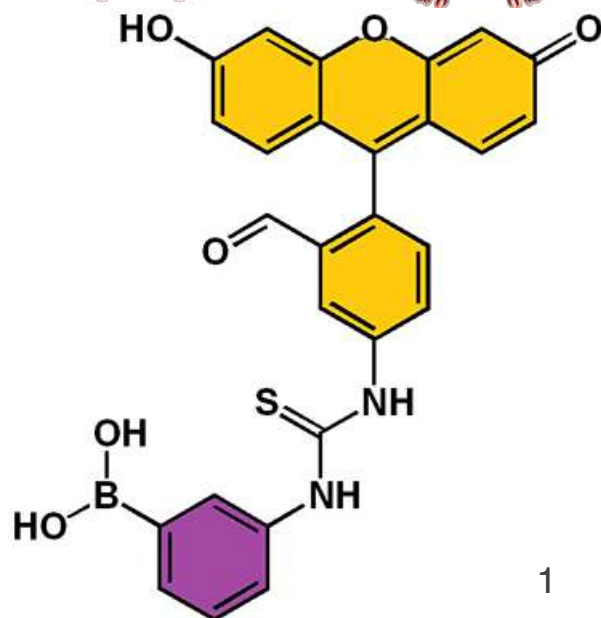
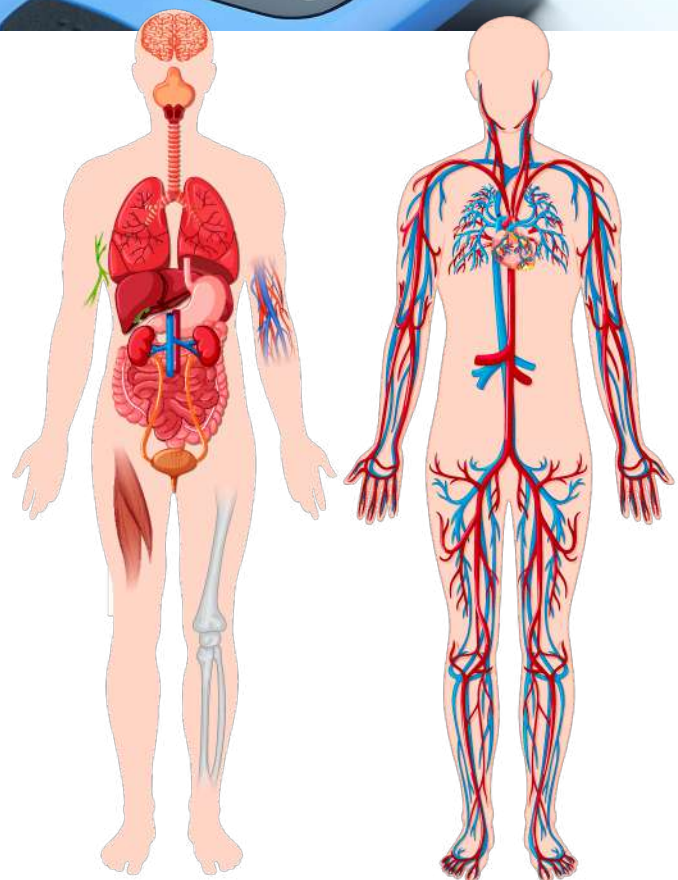
Esquema 1. Formación no enzimática de HbA_{1c}.

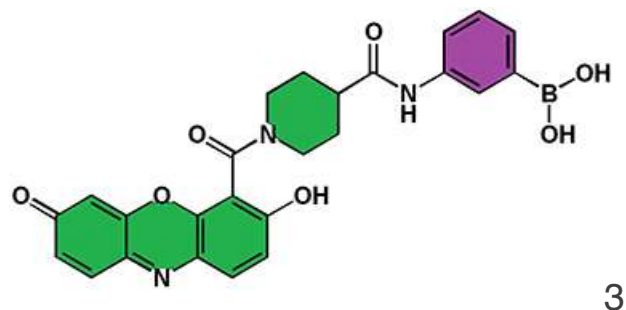
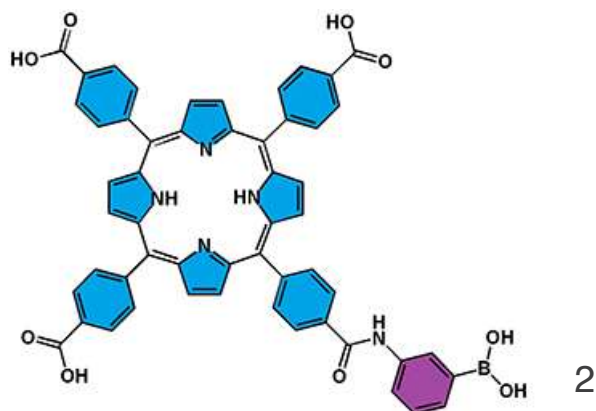
México es un país en vías de desarrollo que tiene problemas graves en temas de salud pública relacionados con la prevalencia de *diabetes mellitus*. De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018, la prevalencia de *diabetes mellitus* tipo 2 entre mexicanos es alrededor del 11%, lo que correspondiente a más de 15 millones de personas. Cabe mencionar que estas cifras van en aumento en forma alarmante tanto en la población adulta como infantil [8] y que México ocupa el primer lugar en prevalencia de diabetes entre los 38 países miembros de la OECD (Tabla 1).

Proyectos científicos que incluyan la generación de conocimiento y sus aplicaciones a corto-mediano plazo, tales como el desarrollo de metodologías analíticas eficientes, de fácil operación y de bajo costo, son de vital importancia para el avance del país.

Hoy en día existen técnicas analíticas sensibles para determinar HbA_{1c} tales como inmunoensayos ELISA, sin embargo, éstas presentan como desventajas su origen transnacional y que típicamente usan anticuerpos, los cuales requieren un transporte y almacenamiento a bajas temperaturas.

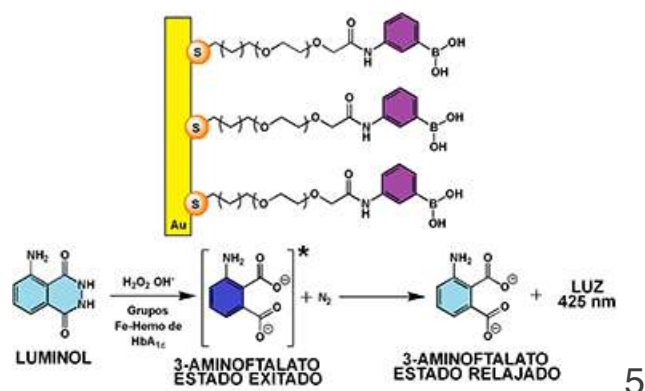
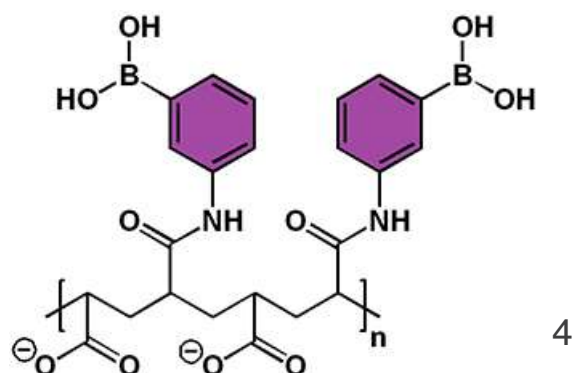
El costo de estos ensayos (~US\$700/96 prueba) y el tratamiento representa un gasto mayor a 8,000 millones de pesos para el sector salud en México y coloca al país en una situación vulnerable a la dependencia de tecnología extranjera. Considerando el grado de prevalencia de diabetes en el país, es relevante e imperante el desarrollo de técnicas analíticas de menor costo y de fácil operación. En este sentido, los quimiosensores luminiscentes selectivos a HbA_{1c} diseñados y sintetizados a la "carta" por químicos, son metodologías analíticas eficientes, debido a que su operación requiere equipo de bajo costo y puede llevarse a cabo por personal no experto en química.





La estrategia más eficiente para el desarrollo de quimiosensores de HbA_{1c} consiste en tener un cromóforo potente unido covalentemente a un ácido fenilborónico, el cual funciona como sitio de unión a la glucosa de la HbA_{1c} a través de una reacción de esterificación entre el sacárido y el ácido fenilborónico.

Los primeros ejemplos fueron reportados por Frantzen quien describió ensambles de colorantes con ácido fenilborónico, como los mostrados en las estructuras químicas 1-4, para la determinación de hemoglobina glicosilada en sangre [9]. El análisis está basado en la reacción de esterificación cis-diol entre el ácido borónico del colorante y la hemoglobina glicada, lo que induce un cambio selectivo de las propiedades fotofísicas del ensamble. Un ejemplo sobresaliente y reciente que opera bajo una reacción quimioluminiscente es el sistema 5 reportado por Lee, en el cual el residuo de ácido fenilborónico unido a la cadena soportada en filamentos de oro, actúa como el sitio de reconocimiento del HbA_{1c}, cuyos grupos Fe-hemo catalizan la reacción con el luminol como unidad fluorescente, en presencia de peróxido de hidrógeno [7c].



Referencias:

- [1] A. Heller and B. Feldman, "Electrochemical glucose sensors and their applications in diabetes management," *Chem. Rev.*, (2008) 108, 2482–2505.
- [2] S. Yazdanpanah, M. Rabiee, M. Tahriri, M. Abdolrahim, and L. Tayebi, "Glycated hemoglobin-detection methods based on electrochemical biosensors," *TrAC - Trends Anal. Chem.*, (2015) 72, 53–67.
- [3] M. Thirupathi, J. F. Lee, C. C. Chen, and J. an A. Ho, "A disposable electrochemical sensor designed to estimate glycated hemoglobin (HbA_{1c}) level in whole blood," *Sens. Act., B Chem.*, (2021) 329, 129119.
- [4] D. M. Nathan, H. Turgeon, and S. Regan, "Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time," *Diabetologia*, (2007) 50, 2239–2244.
- [5] D. M. Nathan, "Diabetes: Advances in diagnosis and treatment," *J. Am. Med. Assoc.*, (2015) 314, 052–1062.
- [6] M. J. Davies, D. A. D. Alessio, J. Fradkin, W. N. Kernan, and C. Mathieu, "Management of hyperglycaemia in type 2 Diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)," *Diabetologia*, (2018) 61, 2461–2498.
- [7] K. S. Ahn, J. H. Lee, J. M. Park, H. N. Choi, and W. Y. Lee, "Luminol chemiluminescence biosensor for glycated hemoglobin (HbA_{1c}) in human blood samples.," *Biosens. Bioelectron.*, (2015) 75, 82–87.
- [8] H. Sun et al., "IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045," *Diabetes Res. Clin. Pract.*, (2022) 183, 109119.
- [9] F. Frantzen, K. Grimsrud, D.-E. Heggli, and E. Sundrehagen, "Soluble highly coloured phenylboronic acids and their use in glycohemoglobin quantification," *Clin. Chim. Acta*, (1997) 263, 207–224.