

Hemoglobina glucosilada en la insuficiencia renal crónica

L. Carreras, J. fuentes, J. Gabás, J. M. Griño, R. M. Nogués, C. Requesens, X. Sarrias, J. Alsina, P. de Antolin, A. E. Bonet *

Glycosylated haemoglobin in chronic renal insufficiency

The study of the level of glycosilated haemoglobin in 86 patients with chronic renal insufficiency in a periodic hemodialysis programme and 12 patients with functioning renal transplants. The possibility that said haemoglobin is carbamylated and not glycosilated is not dismissed, which would not prevent it from being considered as indicative of toxic uremia,

The elevation of the normal cipher in patients in hemodialysis and its consequent lowering post-renal transplant seems to confirm it.

In patients suffering from renal osteodystrophia or neuropathy, no worth while differences have been found. Its rise is not related to the time spent in hemodialysis, the increase found in patients suffering from dyslipemia is consequently suggestive.

Hémoglobine glycosilée dans l'insuffisance rénale chronique

Étude du taux d'hémoglobine glycosillée chez 86 patients avec insuffisance rénale chronique en programme d'hémodialyse périodique et chez 12 patients avec transplantation rénale en fonctionnement. On n'écarte pas la possibilité que cette hémoglobine soit carbamylée et non glycosilée, ce qui n'empêche pas qu'on puisse la considérer comme un indicatif de toxicité urémique.

L'élévation du chiffre normal chez les patients sous hémodialyse et sa postérieure diminution post-transplantation rénale semble le confirmer.

On n'a pas trouvé de différences évaluables de HbA chez les patients affectés d'ostéodystrophie rénale ou de neuropathie. Son augmentation n'est pas non plus en relation avec le temps sous hémodialyse, cependant l'augmentation est significative chez les patients affectés de dyslipémie.

La búsqueda de una relación entre la «sintomatología urémica» y aquellas sustancias identificadas en el plasma del insuficiente renal cuya concentración es mayor que en el individuo «no-

* Servicios de Nefrología y Bioquímica de la Ciudad Sanitaria «Príncipes de España». Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

urémico» (fig. 1) no ha ofrecido, por el momento, satisfactorios resultados pese a ser una constante del trabajo en Nefrología.

Identificables en el plasma del urémico.
Mayor concentración en la I.R.C.
Repetición exp. de efectos tóxicos.
Sospecha de Concentración/Síntomas.

Fig. 1. Condiciones para considerar a una sustancia como «toxina urémica».

El elevado número de las consideradas «toxinas urémicas», las dificultades técnicas de identificación y la limitación, a la hora de repetir experimentalmente su toxicidad, de reflejar tan sólo su toxicidad aguda, impiden llegar a unas precisas conclusiones (fig. 2).

La posibilidad de utilizar la HEMOGLOBINA GLUCOSILADA (HbA1), como índice de la supuesta toxicidad derivada de la alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono en los pacientes urémicos (fig. 3), es reciente objeto de atención apareciendo algunas publicaciones con discordantes resultados.

Por cromatografía del hemolizado de hemáties pueden distinguirse cuatro componentes menores: HbA1a1, HbA1a2, HbA1b y HbA1c, colectivamente conocidos como HbA1, fracción considerada como del 7 % de la hemoglobina total y que resulta, principalmente, de una glucosilación postranslacional, no enzimática e irreversible de la HbA. En la subfracción HbA1c (fig. 4), la más importante de las Hb glucosiladas, la glucosa se une al grupo amino terminal de la cadena β mediante una unión cetoamina estable. Se forma por reacción lenta, no enzimática e irreversible, de tal modo que el porcentaje de HbA1c experimentará la integración de las fluctuaciones de la glu-

Urea	Poliaminas	Insulina
Creatinina	Indoles	Glucagón
Metilguanidina	Fenoles	PTH
Otras guanidinas	Mioinositol	H. natriurética
Ácido úrico	Manitol	H. crecimiento
AMP cíclico	Ácido glucurónico	Gastrina
Deriv. piridina	Ácido oxálico	Renina
Aminoácidos	Acetoína	Calcitonina
Aminas alifáticas	2,3 butilenglic.	Prolactina
Aminas aromáticas	Lipocromos	Lisozima
b2 microglobulina	Ribonucleasa	b2 glucoprot.

Fig. 2. Toxinas urémicas.

cemia en el curso de la vida media del hematie.
La dosificación de la HbA1c es, pues, el mejor reflejo del equilibrio glucémico en un cierto tiempo anterior a su determinación.

Normoglucemia en ayunas.
Excesiva hiperglucemia tras sobrecarga oral de glucosa.
Insulina basal normal.
Notable retraso de la caída de insulinemia.

Fig. 3. Alteración de los hidratos de carbono en la I.R.C.

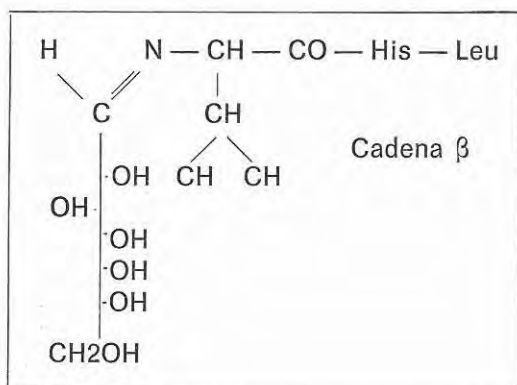


Fig. 4. Hemoglobina glucosilada.

Habida cuenta de que la *reducción del catabolismo de la insulina* en el urémico, por disminución de tejido renal circulante y depresión tóxica de secreción y degradación de insulina, más el *aumento de proporción de «big insulina»*, casi inactiva, la sospechosa presencia de *algún inhibidor del metabolismo de la glucosa* en estos pacientes (acidosis entre otros), y la comprobada persistencia de *altas cifras de glucagón* traen consigo una baja cifra de glucemia en ayunas, frecuentemente utilizada en la rutina clínica, seguida de una persistente hiperglucemia, resulta obvio que la elevación descrita en los urémicos de HbA1 derivaría de esta alteración.

Sin embargo, Flückiger y cols., profundizando en las sospechas manifestadas con anterioridad por De Boer y Scherntaer, han demostrado, recientemente, que el incremento de HbA1 en la IRC es debido, de forma principal, no a la carbosilación, sino a la carbamilación resultante de la condensación de un cianato derivado de la urea, de forma espontánea por disociación, con los grupos aminos N-terminales. Según ello, esta hemoglobina no glucosilada se confundiría con la glucosilada en las determinaciones mediante cromatografía por columna, pero no al utilizar el «TBA color», procedimiento específico de detección de la glucosilación (fig. 5).

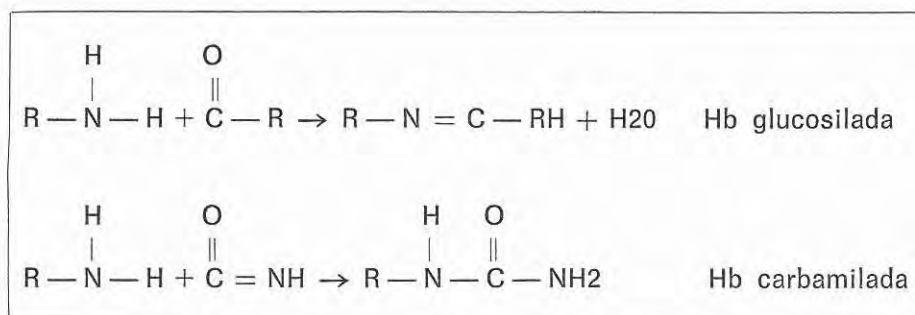


Fig. 5. Diferencias entre hemoglobinas glucosilada y carbamilada.

De cualquier forma, consideramos que la HbAl es indicativa de una cierta toxicidad urémica, bien derivada de una mantenida hiperglucemia, bien relacionada con la retención nitrogenada.

Material y métodos

Se estudiaron pacientes sometidos a Hemodiálisis periódicas, bajo dieta normoproteica y carentes de medicación que pudiera alterar los resultados. En total, se determinó la HbAl en 86 pacientes, debiendo excluirse 6 de ellos, afectados de glomerulosclerosis diabética (fig. 6):

Pacientes en HDP:	86	
Diabéticos:	4	
Hombres:	51	Edad: 45,5 ± 10,8
Mujeres:	31	Edad: 39,9 ± 23,1

Fig. 6.

La técnica de la determinación se llevó a cabo, según Trivelli, a partir de los trabajos de Allen, Glegg y Schweck, mediante cromatografía en columna con un kit de Isolab Laboratories (Quick-Sep), utilizando como anticoagulante EDTA dipotásico.

Resultados

Las cifras de HbAl resultaron más elevadas (fig. 7), en su promedio, que las de los «no-urémicos», aunque su valor se halla en el límite superior de la normalidad. No obstante, resulta

	HbAl %
	\bar{x} 2s
Normales:	7,0 ± 1,4
Diabéticos:	
HDP:	8,0 ± 2,7
TR	6,27 ± 4,59

Fig. 7.

elocvente el descenso experimentado en los transplantados (fig. 8).

El intento de correlación entre la elevación de la Hb glucosilada y la existencia de osteodistrofia renal, no ofreció diferencias valorables, entendiéndose por pacientes afectados de osteodistrofia

Pacientes transplantados:	10
Diabéticos:	2
HbAl %:	6,27 ± 4,59

Fig. 8.

aquellos que presentaban signos radiológicos, bioquímicos o, en los que se logró una determinación de PTH, biológicos (fig. 9).

Pacientes en HDP:	HbAl %
	\bar{x} 2s
Con osteodistrofia:	7,9 ± 3,7
Sin osteodistrofia:	7,8 ± 2,1
	p > 0,05

Fig. 9.

Lo mismo sucedió al comparar los dos grupos formados entre pacientes sin signos clínicos ni eléctricos de neuropatía periférica y con ellos (fig. 10).

Pacientes en HDP:	HbAl %
	\bar{x} 2s
Con neuropatía:	7,5 ± 2,2
Sin neuropatía:	7,6 ± 1,7
	P > 0,05

Fig. 10.

Sin embargo, las diferencias aparecieron al establecer distinciones con los pacientes que presentaban diversos tipos de dislipemias. Si exceptuamos el valor del único paciente con exclusiva elevación de colesterol, la HbAl resulta más elevada en los insuficientes renales con elevación, bien de colesterol y triglicéridos (Tipo IIb) Y en los que presentaban ascenso aislado de triglicéridos (Tipo IV). Estos datos se situaron en el extremo límite de un valor significativo (fig. 11).

Ninguna correlación pudo establecerse al comparar diversos grupos en función del tiempo que llevaban incluidos en un programa de Hemodiálisis periódicas (fig. 12).

Por último, resulta curioso los resultados, estadísticamente significativos, según los cuales el incremento de HbAl es inversamente proporcional a las horas semanales de Hemodiálisis. Resulta innecesario exponer las dudas que este dato

nos supone, máxime teniendo en cuenta la heterogeneidad de causas por las que los pacientes **realizan sesiones más o menos largas, sin olvidar** las diversas características de los mismos enfermos (fig. 13).

Conclusiones

Sin duda, la determinación de la subfracción HbA1c hubiera resultado más exacta, pero, dada

Pacientes en HOP:	HbA1 %	
	\bar{x}	2s
Sin dislipemia:	7,75	± 2,5
Tipo IIa	7,5	
Tipo IIb	8,8	± 5,1
Tipo IV	8,3	± 2,7
	P ≈ 0,05	

Fig. 11.

Tiempo, en meses, en HO periódicas:							
HbA1 %, \bar{x} :	8,55	8,32	8,67	7,96	7,48	8,20	8,18
Meses:	0-6	6-12	12-24	24-36	36-48	48-60	60

Fig. 12.

Horas semanales de HO:	HbA1 %	
	\bar{x}	2s
3 X 4 h:	9,21	± 2,82
3 X 5 h:	8,09	± 2,4
3 X 6 h:	7,17	± 2,94
	P < 0,001	

Fig. 13.

la dificultad técnica de su determinación (método de cromatografía por macrocolumna), todos los autores permiten, habida cuenta de su aceptable correlación, referirnos a la suma de las tres Hb o HbA1 o «fast hemoglobina». Es destacable que, con un kit de los mismos laboratorios, Dandona halla bajas cifras en los insuficientes renales, siendo el único trabajo de los consultados en que esto ocurre. En este caso, diluyeron, para las determinaciones y en un intento de evitar artificios, plasma con urea y sin ella.

Sería lógico suponer que, habiéndose comprobado bajos niveles de HbA1 en los hematíes jóvenes y estando acortada la vida media en los hematíes de la insuficiencia renal (De Boer, Casparie), hallásemos unas cifras bajas en nuestros pacientes. A ello podría añadirse cierto grado de confusión al considerar la anemia existente y las relativamente frecuentes transfusiones que reciben (Zawada, Stummvoll).

Es por todo ello por lo que este aumento, aun no siendo estadísticamente significativo, cobra un valor. Dicha elevación no se observa, sin embargo; entre los insuficientes renales moderados (De Boer) y se ha comprobado cómo su ascenso es directamente proporcional al de la creatinina

(Schernthaner). Coincidimos en señalar, además, que dichas elevaciones no tienen relación con las cifras de glucemia basal en los urémicos.

Parece confirmado que esta hiperhemoglobiemia no guarda relación con la utilización de baños con o sin glucosa (Schernthaner).

En resumen, consideramos:

Que su relativa elevación debe considerarse como VÁLIDA.

Que suponemos puede interpretarse como índice de toxicidad urémica, tanto si la elevación deriva del mantenimiento de altas cifras de glucemia como si se desprende de derivados de la retención nitrogenada, cianatos.

Que, con las pertinentes reservas, su disminución en los trasplantes funcionantes, parece confirmar lo anterior.

Que la disminución de la HbA1 al aumentar las horas de HD parece incidir en el mismo sentido.

Que podría guardar cierta relación con la dislipemia; y

Que, por sí misma, teniendo en cuenta que su *estructura particular le confiere una especial afinidad por el O²* mayor que la de la Hb normal (Maquart), la existencia de una elevación de la HbA1 impide un correcto aporte de oxígeno a los tejidos, ya de por sí comprometido por la severa anemia del paciente **urémico**.

Resumen

Estudio de la tasa de hemoglobina glucosilada en 86 pacientes insuficientes renales crónicos en programa de hemodiálisis periódicas y en 12 pacientes con trasplante renal funcionante. No

se descarta la posibilidad de que dicha hemoglobina sea carbamylada y no glucosilada, lo que no impide que pueda considerarse como un indicador de toxicidad urémica.

La elevación de la cifra normal en los pacientes en hemodiálisis y su consiguiente disminución postrasplante renal parece confirmarlo.

No se han encontrado diferencias valorables de HbA_{1c} en los pacientes afectados de osteodistrofia renal o de neuropatía. Tampoco su ascenso estaba en relación con el tiempo en Hemodiálisis, resultando significativo el aumento hallado en los pacientes afectados de dislipemia.

Bibliografía

Zawada, E. T. Y cols.: Glycosylated Hemoglobin Test in Diabetic and Non-Diabetic Hemodialysis Patients. Dial. & Transp., 9. 4. 360-408, 1980.

Casparie, A. F. Y cols.: Glycosylated Haemoglobin in diabetes and renal failure. Lancet, 2, 758-759, 1977.

Stanron, K. G. Y cols.: Glycosylated Haemoglobin -A in renal failure. Lancet, 1, 100, 1978.

Stummvoll, H. K. Y cols.: Glycosylated hemoglobin (Hb) in chronic renal failure. Kidney Int., 17, 417-418, 1980.

Gomis, R. y cols.: Hemoglobina glucosilada como índice de control de la diabetes mellitus. Med. Clín., 76, 6, 251-254, 1981.

LesUe, R. D. G. Y cols.: Fas! glycosylation of Haemoglobin Lancet, 1, 773-774, 1979.

Flückiger, R. y cols.: Hemoglobin carbamilation in uremia. N. Eng. J. Med., 304. 14, 823-827, 1981.

Trivelli, L. A. Y cols.: Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. N. Engl. J. Med., 284, 363, 1971.

Maquart, F. X. y cols.: Ann. Biol. Clin., 36, 457-474, 1978.

Graft, R. J. Y cols.: Nerve Conduction Abnormalities in Untreated Maturity-Onset Diabetes; Relation to levels of Fasting Plasma Glucose and Glycosylated Hemoglobin. Ann. Int. Med., 90, 298-303, 1979.

Dunn, P. J. Y cols.: Temporal Relationship of Glycosylated Haemoglobin concentrations to Glucose Control in Diabetes. Diabetología, 17, 213-220, 1979.

Dandona, P. y cols.: Glycosylated haemoglobin in chronic renal failure. Br. Med. J., 1, 1183-1184, 1979.

Scherthaner, G. y cols.: Glycosylated haemoglobin in chronic renal failure, Lancet, 1, 774, 1979.

De Boer, M. J. Y cols.: Glycosylated Haemoglobin in renal failure, Diabetología, 18, 437-440, 1980.