

HEMOGLOBINA GLICOSILADA O HEMOGLOBINA GLICADA, ¿QUÉ TÉRMINO ES CORRECTO UTILIZAR?

GLYCOSILATED HEMOGLOBIN OR GLYCED HEMOGLOBIN, WHAT TERM IS IT CORRECT TO USE?

Erick André Alvarez Ruffrán¹

RESUMEN

La hemoglobina A1c (HbA1c) constituye un fiel indicador para evaluar a los pacientes diabéticos y gracias a la estandarización alcanzada en la prueba, es el primer criterio de diagnóstico de diabetes en individuos asintomáticos o con sospecha clínica de esta enfermedad.

Diferentes autores han mencionado que se debe descartar el uso habitual del término "glicosilada", ya que este vocablo corresponde al tipo de reacción química enzimática, asumiéndose correctamente el término de "hemoglobina glucada" o su anglicismo "glicada", para referirse al efecto de la reacción de glicación sobre la hemoglobina.

Desde el punto de vista químico, la glucosilación se define como la reacción de grupos aminos primarios de aminoácidos, péptidos y proteínas con el grupo carbonilo de los azúcares reductores. En cambio, la glicación consiste en una reacción lenta, no enzimática, de azúcares reductores como glucosa y ribosa con grupos aminoácidos de una proteína. La glicación de la Hb es un proceso que se produce en el interior del hematíe, al ser la pared de éste, entera y libremente permeable a las moléculas de monosacáridos.

Por tal motivo se recomienda usar la terminología de Hemoglobina Glicada o Hemoglobina Glucada para referirse a HBA1C; ya que el término "Hemoglobina Glicosilada" es un término que no corresponde a una reacción no enzimática como si lo es la terminología anteriormente propuesta.

Palabras Claves: Hemoglobina, Glicosilación, diabetes. (DeCS)

ABSTRACT

Hemoglobin A1c (HbA1c) is a good indicator to evaluate diabetic patients and thanks to the standardization achieved in the test, it is the first diagnostic criterion of diabetes in asymptomatic individuals or with clinical suspicion of this disease.

Different authors have mentioned that the usual use of the term "glycosylated" should be ruled out, since this term corresponds to the type of enzymatic chemical reaction, correctly assuming the term "glycated hemoglobin" or its "glycated" anglicism, to refer to the effect of the glycation reaction on hemoglobin.

From the chemical point of view, glycosylation is defined as the reaction of primary amino groups of amino acids, peptides and proteins with the carbonyl group of reducing sugars. In contrast, glycation consists of a slow, non-enzymatic reaction of reducing sugars such as glucose and ribose with amino acid groups of a protein. The glycation of Hb is a process that occurs inside the red cell, as the wall of the red blood cell is completely and freely permeable to the monosaccharide molecules.

For this reason it is recommended to use the terminology of Glycated Hemoglobin or Glucated Hemoglobin to refer to HBA1C; since the term "glycosylated hemoglobin" is a term that does not correspond to a non-enzymatic reaction as is the terminology previously proposed.

Keywords: Hemoglobin, glycosylation, diabetes (MeSH)

¹Tecnólogo Médico con Mención en Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica. Hospital Ilo. Moquegua, Perú.

ARTICULO DE REVISIÓN

INTRODUCCIÓN

La hemoglobina es un compuesto químico constituido por un núcleo de hierro transportado por la sangre dentro de los glóbulos rojos, y permite la llegada del oxígeno a los tejidos del organismo (1). La hemoglobina, es una proteína del cuerpo encargada de llevar oxígeno y de darle color a los glóbulos rojos. Su trabajo en la sangre es de suma importancia, se encarga de llevar oxígeno, a través de la oxigenación que recibe en los pulmones, a todos los tejidos involucrados en el sistema sanguíneo y respiratorio.

La hemoglobina A1c (HbA1c) constituye un fiel indicador para evaluar los pacientes diabéticos y su evaluación. Es por este motivo que es usado como primer criterio de diagnóstico de diabetes, como consecuencia su uso se ha estandarizado; de acuerdo con la American Diabetes Association (ADA). Se define a la HbA1c, según la International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), como la condensación de la glucosa en la porción N-terminal (grupo valina terminal) de la cadena beta de la hemoglobina A, siendo por tanto su denominación química N-1-desoxifruktosil-beta-Hb. De esta forma en el organismo existe una modificación de la hemoglobina por la cantidad de glucosa que se adiciona; es decir a una mayor cantidad de glucosa que se adiciona a la hemoglobina. Esta reacción recibe el nombre de reacción de Maillard, glicosilación no enzimática o más recientemente, glicación. (2) Hay cierta confusión debido a si es correcto usar la terminología "Hemoglobina Glicosilada" debido a que esta reacción es una "glicosilación no enzimática". El presente estudio busca brindar información necesaria para diferenciar "Glicación" y "Glicosilación" y explicar el motivo por el cual se debería usar la terminología "Hemoglobina Glicada"

REVISIÓN DE LA LITERATURA

Desde el punto de vista químico, la glicosilación, es definida a una reacción de grupos aminos primarios de aminoácidos, péptidos y proteínas con el grupo carbonilo de los azúcares reductores. La glicosilación, es establecida como una reacción química enzimática post-traducciona, que tiene como finalidad la producción o formación de una glicoproteína o también llamada una proteína conjugada (3). La glicosilación enzimática a diferencia de la glicación no enzimática, consiste en la formación de un producto, originado de oligosacáridos (glicanos), de residuos de aminoácidos mediante una unión covalente. Los glicanos participan en el plegamiento correcto, estabilidad, conformación, vida media circulatoria y función de las proteínas; esto último al formar parte del sitio activo de la proteína o bien como elemento regulador de la interacción glicoproteína-ligando. (4)

En cambio, el proceso glicación (como es lo que ocurre con la hemoglobina glicosilada (HbA1c) o con los productos avanzados de la glicosilación (AGEs) fue descubierta por el químico francés L. Maillard en 1912, quien se encargó de la pérdida o ausencia de la lisina, que es un aminoácido esencial en alimentos que son conservados y que tienen una composición alta de proteínas y en glúcidos. (5)

Su uso fue de utilidad en el aspecto alimentario; específicamente en el área alimentaria industrial. No tuvo buena atracción en la parte médica, de parte de los investigadores hasta los años 70.

En la glicación es relacionado a una reacción de azúcares, principalmente glucosa, que junto a las proteínas o lípidos, para formar un producto inicial llamado Amadori o fructosamina. En esta reacción hay un proceso de tres etapas: primero, se produce la asociación del azúcar con la proteína, que formará un producto denominado, base de Schiff. La estructura es reordenada hacia un producto más estable, llamado producto de Amadori. Este producto va a sufrir una serie de transformaciones que va a originar compuestos coloreados y/o fluorescentes. En condiciones fisiológicas la aparición de estos compuestos es determinada por la cantidad de azúcares reductores y por la duración de la exposición de la proteína a los mismos; llamada vida media de la proteína (6).

Las reacciones antes mencionadas son consideradas "glicación precoz" y no constituyen el final de las fases de reacción. Se continúa una segunda fase de la ruta de la glicación (que ya es independiente de la glicemia), una serie compleja de reordenamientos intramoleculares y reacciones oxidativas que va a originar en la formación de compuestos múltiples, muy reactivos, que en conjunto son conocidos como "productos de glicación avanzada" y que se nombrarán AGE o AGEs. Estas reacciones son virtualmente irreversibles, la modificación sólo desaparece con la proteína. Algunos de los AGEs se han estudiado en detalle, pero una gran mayoría de estructuras no han sido estudiadas.

Los AGEs se pueden originar por la oxidación del producto de Amadori formando intermediarios dicarbonilo muy reactivos tales como la 3-deoxiglucosona. Los compuestos dicarbonilo pueden también formarse directamente por autooxidación de los azúcares catalizada por metales. Algunos de ellos se transforman en carboximetil lisina. (7) En la parte clínica este proceso fue utilizado para la hemoglobina; ya que la medición de la fracción glicada de la hemoglobina o bien llamado HbA1c, está estandarizada como uso diagnóstico para el monitoreo y estudio de los pacientes diabéticos, proporcionando una estimación de medición de la glucosa en los 2-3 meses previos.

ARTICULO DE REVISIÓN

La medida de las proteínas plasmáticas glicadas (generalmente llamadas “fructosamina”) es utilizado como una herramienta que supervisa el control de glucosa en un periodo de tres o cuatros semanas.

GLICACIÓN DE LA HEMOGLOBINA

La glicación consiste en una reacción lenta, no enzimática, de azúcares reductores como glucosa y ribosa con grupos aminoácidos de una proteína. (8)

La glicación de la hemoglobina es un proceso que es producido en el hematíe debido a que su pared es completa y permeable al paso de las moléculas de monosacáridos. (9)

Las uniones no enzimáticas son formadas de manera lenta en el torrente sanguíneo de una persona durante todo el tiempo de vida del hematíe, que son aproximadamente 120 días (10); a la vez, un gran porcentaje de proteína unida a la glucosa es observado en condiciones fisiológicas. El término de glicación es referido a la modificación postraduccional de proteínas, siendo una reacción estrictamente enzimática y altamente regulada; por tal motivo recomienda el empleo de este término para indicar la naturaleza no glicosídica de la unión no enzimática entre un azúcar y una proteína. (11)

La reacción mencionada entre la hemoglobina y la glucosa tiene un periodo largo, debido a que como se menciona no hay participación de las enzimas y por tal motivo no será catalizada esta reacción, también que como se mencionó esta reacción será reversible prácticamente y dependerá de la cantidad de concentración de las sustancias reactantes; es decir de la hemoglobina y glucosa, dentro del hematíe y de una modificación postraduccional, lo que indica que será producido después de que las cadenas de hemoglobina hayan sido sintetizadas. Sin embargo, es necesario decir que no hay genes relacionados con la biosíntesis de esos derivados. La entrada de la glucosa al hematíe es un proceso en el cual la insulina no es un factor; por tal motivo la cantidad que habrá en el hematíe será proporcional a la cantidad en el líquido extracelular.

Esto hará que se pueda explicar por qué esta reacción en condiciones que no afectan la concentración de hemoglobina del eritrocito, es más rápida en concentraciones elevadas de glucosa en el torrente sanguíneo. (12)

ETAPAS DE LA REACCIÓN DE GLICACIÓN

A lo largo del proceso de glicación entre la cadena β de la hemoglobina A y la glucosa, se pueden distinguir tres etapas: (Figura 1)

1. Etapa inicial, con una tasa de reacción rápida (período de horas), donde se produce la condensación de la proteína con el azúcar.

En esta unión covalente, el extremo Nterminal (amino terminal) y más reactivo de la cadena beta de la globina, se enlaza por adición nucleofílica con el carbono carbonílico (o carbono anomérico en la estructura cerrada o proyección de Haworth), por ser el más reactivo de la glucosa, dando lugar de forma reversible a un compuesto denominado Base de Schiff, Aldimina o HbA1c lábil. La base de Schiff es sólo estable por un corto tiempo, luego del cual se inicia un proceso de reordenamiento de los enlaces químicos

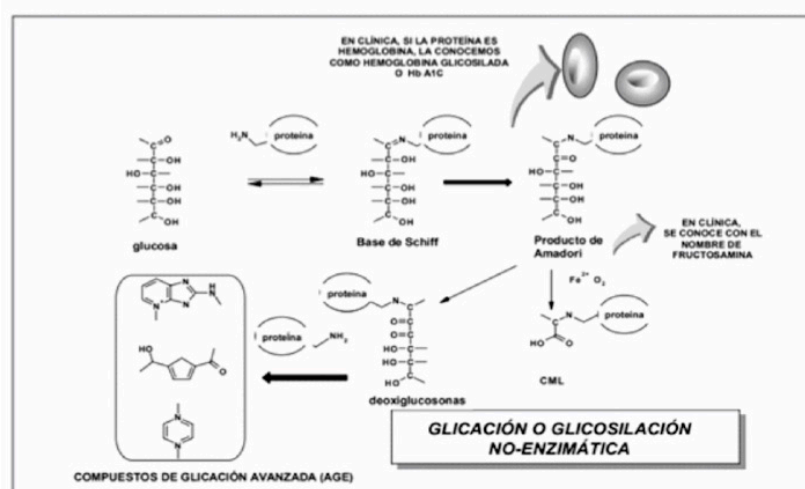


Figura 1: Etapas de la Glicación

ARTICULO DE REVISIÓN

2. Etapa de reordenamiento de la estructura de la base de Schiff.

A continuación, esta aldimina sufre una reestructuración del doble enlace del tipo Amadori, en honor al químico que describió por primera vez este tipo de reajuste, formándose de manera irreversible, un Producto de Amadori, Cetoamina o HbA1c estable. Este complejo estable es el que se determina habitualmente a nivel de laboratorio. En esta etapa la tasa de reacción es mucho más lenta, sucede en un período de días.

3. Etapa de transformaciones complejas del producto de Amadori.

Los productos de Amadori poseen un grupo carbonilo que puede seguir reaccionando con otros grupos amino. Los mecanismos de estas reacciones aún no son estudiados con detalle y por tal motivo no se tiene suficiente conocimiento, aunque se sabe que es un proceso que involucra complejos reordenamientos intramoleculares y en algunos casos la unión entre varios de estos compuestos. Los productos de Amadori pueden seguir dos vías: una es la deshidratación y reordenamiento del producto de Amadori, tanto en condiciones oxidativas como en no oxidativas. La segunda vía es por reacción de compuestos carbonílicos o dicarbonílicos altamente reactivos con grupos funcionales amino, tiol y guanidino. Ambas vías conducen, de manera irreversible y más lenta, a la formación de un conjunto complejo y heterogéneo de compuestos estables llamados Productos Finales de Glicación Avanzada (PGA ó AGEs, por sus siglas en inglés: Advanced Glycation End-products), estructuras generalmente coloreadas (presentan color pardo amarillento) y/o fluorescentes que resultan del entrecruzamiento con otras proteínas o con otras zonas de la misma proteína.

En condiciones fisiológicas la aparición de estos compuestos (PGA) está determinada por:

- La concentración (cantidad) de azúcares reductores, principalmente glucosa.
- El tiempo durante el cual se mantiene esa cantidad de glucosa.
- El tiempo de exposición a la glucosa de la proteína, es decir, su vida media (tiempo que tarda en destruirse).

En proteínas de recambio rápido, el proceso de glicación no supera, en general, las etapas iniciales (formación de la base de Schiff y eventualmente del producto de Amadori), mientras que las de vida media larga llegan a formar los PGA.

Los productos finales de glicación (AGEs) son un grupo heterogéneo de moléculas generadas por medio de reacciones no enzimáticas de glicación y de oxidación de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. La formación aumentada de AGEs ocurre en condiciones tales como la diabetes mellitus y el envejecimiento. AGEs median sus efectos a través de tres mecanismos principales: (Figura 2)

- Entrecruzamiento con proteínas de la matriz extracelular, afectando las propiedades mecánicas de los tejidos,
 - Entrecruzamiento con proteínas intracelulares alterando sus funciones fisiológicas
 - Unión a sus receptores de superficie para inducir múltiples cascadas de señales intracelulares.
- (13)

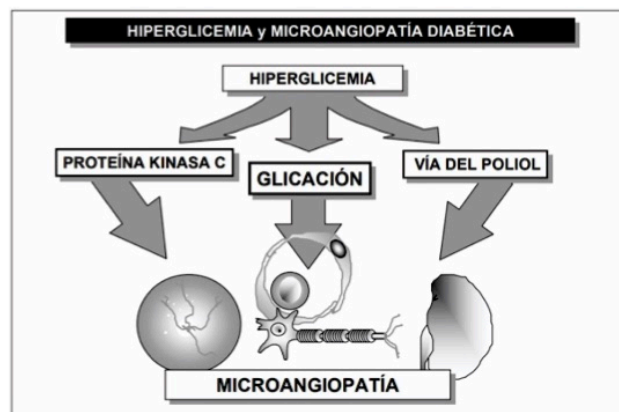


Figura 2: Tres vías principales implicadas en la enfermedad microvascular diabética inducidas por la hiperglicemia.

ARTICULO DE REVISIÓN

DISCUSIÓN

A lo largo del tiempo muchas terminologías se han usado y propuesto para la Reacción química que sucede a nivel de los hematíes entre la glucosa y la hemoglobina.

Al principio la HbA1c fue nombrado como “hemoglobinas rápidas” para que haga una referencia a las glicohemoglobinas. Más adelante, por sus propiedades cromatográficas se usaron otros términos como: “hemoglobina A1a, hemoglobina A1b y hemoglobina A1c”, debido al orden de elución en una columna de intercambio iónico. (14)

En un gran periodo de tiempo, la ausencia de la participación de enzimas en la de la reacción de glicación no se pudo demostrar, a consecuencia de esto a finales de los años 70, se comenzaron a usar las terminologías “hemoglobina glicosilada o glucosilada”. (15)

La definición química de la HbA1c, N-1-desoxifruktosil-beta-Hb, abreviada a “DOF-Hb”, fue también mencionada para usarla como terminología, pero no hubo una buena aceptación entre los investigadores. (4)

En 1983, la Unión Internacional de Química Pura Aplicada, la Unión Internacional de Bioquímica y Biología Molecular y la Comisión en Nomenclatura Bioquímica sugirió el término de “hemoglobina glicada”, pero en el año 1986, se recomendó el uso de la terminología “glicohemoglobina”. (14)

Posteriormente mediante un consenso entre IFCC (Federación Internacional de Química Clínica), EASD (la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes), IDF (Federación Internacional de Diabetes) en 2007 y la ADA (Asociación Americana de Diabetes) se determinó el uso de la terminología “HbA1c”. (14)

Como indican estos estudios las diferentes terminologías que se usaron hasta una década antes, fue debido a que aún no se habían estudiado a profundidad la Glicación de la hemoglobina, pero ya en la actualidad con los estudios más actuales se estableció que la HbA1C es producto de una reacción química donde no existe participación de “enzimas”; donde esta reacción se denomina “Glicación”. Mientras que el término “Glicosilación” es un término que sólo debe ser utilizado en reacciones donde haya participación de “enzimas”.

Expuestos los presentes fundamentos, se concluye que usar la terminología “Hemoglobina Glicosilada” es inadecuada cuando se habla de una reacción no enzimática como es el caso de HbA1C y es necesario usar la terminología “Hemoglobina Glicada” o “Hemoglobina Glucada” como indican diversos autores.

Además, a medida que se estudien más las diferentes reacciones químicas del organismo, es necesario si lo amerita, cambiar los vocablos usados como terminología en las diferentes pruebas o análisis que tienen como fundamento una reacción química.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eduardo Álvarez Seijas; Teresa M. González Calero; Eduardo Cabrera Rode; Ana Ibis Conesa González; Judith Parlá Sardiñas; Elis Alberto González Polanco. Algunos aspectos de actualidad sobre la hemoglobina glucosilada y sus aplicaciones. Rev. Cubana de Endocrinología. 2009; 20(3):141-151.
2. González Flecha FL, Castello PR, Gagliardino JJ, Rossi JPFC. 2000. La glucosilación no enzimática de proteínas. Mecanismo y papel de la reacción en la diabetes y el envejecimiento. Ciencia al Día Internacional. 3(2):1-17.
3. Escribano Serrano J, Michán Doña A. 2013. Glucohemoglobina A1c, del 7 al 53. Diabetes Práctica. 04(04):150-155.
4. Dr. Iván Martínez-Duncker, Dra. Laura Palomares-Aguilera, QBP Domingo Sánchez-Francia, Dra. Rosella Mollicone, M en C Isabel Ibarra-González. Trastornos congénitos de la glicosilación: abordaje clínico y de laboratorio. Acta Pediatr Mex 2008;29(2):78-88
5. Maillard LC. 1912. Condensation des acides aminés sur les sucres; formation de melanoidines par voie méthodique. CR. Acad. Sci. Paris. 154:66-68.
6. Aponte Ramírez Liudmila, Ramírez Zayas Roger, Hernández González Silvia, Somontes Zamora Dariel. Los procesos de glucosilación no enzimática. AMC. 2009 Dic; 13(6)
7. Alejandro Gugliucci. Glicación de proteínas: rol protagónico de la hiperglicemia en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. Rev Med Uruguay 2000; 16: 58-75
8. J. Honorato. Los procesos de glicación y oxidación en el envejecimiento de la piel. Med Cutan Iber Lat Am 2010;38(2):101-104
9. Jiménez MM, Trejo MH, Romero IJ, Chávez R, Lascrain R, Zenteno E. 2002. Alteraciones de la glicosilación en enfermedades humanas. Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Mex. 15(1):39-47.
10. Mato FE. 2009. Glicosilación de las Proteínas Sanguíneas, Revisión Bibliográfica. SIRIVS Sistema de Revisiones en Investigación Veterinaria de San Marcos. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria, Maestría en Salud Animal, Curso Investigación II.

ARTICULO DE REVISIÓN

11. Daniel López-Hernández, Leticia Brito-Aranda, María de la Luz López-Hernández, María del Rocío Thompson-Bonilla. Valor clínico de la correcta interpretación de la glicación de la hemoglobina HbA1c. Rev Esp Méd Quir 2014; 19:400-402.
12. Mariela Bracho-Nava, Victoria Stepenka-Alvarez, Maribel Sindas-Villasmil, Yoleida Rivas de Casal, María Bozo de González, Anyelo Duran-Mojica. Hemoglobina Glicosilada o Hemoglobina Glicada, ¿cuál de las dos? Saber, Universidad de Oriente, Venezuela. Vol. 27 N°4: 521-529. (2015)
13. Carvajal Carvajal. Productos finales de glicación (AGES) y la nefropatía diabética. Med. leg. Costa Rica vol.32 n.1 Heredia Jan. /Mar. 2015
14. Weykamp C, John WG, Path FRC, Mosca A. 2009. A Review of the Challenge in Measuring Hemoglobin A1c. J. Diabetes Sci. Technol. 3(3):439-445.
15. Gillery P. 2013. A history of HbA1c through clinical chemistry and laboratory medicine. Review. Clin. Chem. Lab. Med. 51(1):65-74.
16. Camargo JL, Gross JL. [Glycohemoglobin (GHb): clinical and analytical aspects]. Arq Bras Endocrinol Metabol 2004; 48: 451-463.
17. Smyth S, Heron A. Diabetes and obesity: the twin epidemics. Nature Medicine 2005; 12: 75-80.
18. Bengmark S., Gil A. Productos finales de la glicación y de la lipoxidación como amplificadores de la inflamación: papel de los alimentos. Nutr. Hosp. 2007 Dic; 22(6): 625-640.

Enviado : 20-11-2017
Aceptado : 12-12-2017