

QUÈ PASSA QUAN L'HbA1c MENTEIX PER DEFECTE?

Autors: Marc Soler Pont¹ i Mercè Timon²

¹ Metges especialistes en Medicina Familiar i Comunitària

² Infermera

CAP Llibertat, Reus-3.

Correspondència: msoler.tarte.ics@gencat.cat

Correctors: Martí Birulés i Oriol Rebagliato

Publicat: setembre 2014

Marc Soler Pont, Mercè Timon (2014)

Què passa quan l'HbA1c menteix per defecte?

Available at: <http://pub.bsalut.net/butlleti/vol32/iss3/3>

*Aquest és un article Open Access distribuït segons llicència de Creative Commons
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/es/>)*

INTRODUCCIÓ

Tot i que la precisió de l'Hemoglobina Glicosilada (HbA1c) és variable, degut al ús de diferents mètodes en els laboratoris, actualment aquesta variabilitat no hauria de ser superior al 2%(1). Aquesta limitació ha estat motiu de múltiples discussions i polèmiques, i l'acceptació de l'HbA1c com a mètode diagnòstic no s'ha produït fins la seva estandardització, la qual cosa ha permès comparar els resultats obtinguts en diferents laboratoris¹. Actualment dons, els nivells d'HbA1c s'accepten com a criteris de diagnòstic, seguiment i pressa de decisions terapèutiques en els pacients diabètics. L'assoliment de nivells d'HbA1c considerats segurs és, juntament amb la reducció dels factors de risc cardiovasculars, la via més recomanada pel control i seguiment dels nostres pacients diabètics. Però, què succeeix quan quelcom no ens permet seguir la rutina habitual? Què passa quan un dels actors no segueix el guió prèviament establert?

DESCRIPCIÓ DEL CAS

Presentem el cas d'un home de 75 anys diabètic, sense al·lèrgies medicamentoses que té com antecedents personals: fibril·lació auricular crònica, miocardiopatia dilatada, pròtesi total de genoll bilateral i de maluc esquerra,

a més està intervingut de cataractes bilaterals. Actualment en tractament amb digoxina 0.25 mg diaris, sintrom, metformina 850 mg cada 8 hores, furosemida 40 mg diaris, enalapril 20 mg cada 12 hores i barnidipi 10 mg cada 24h.

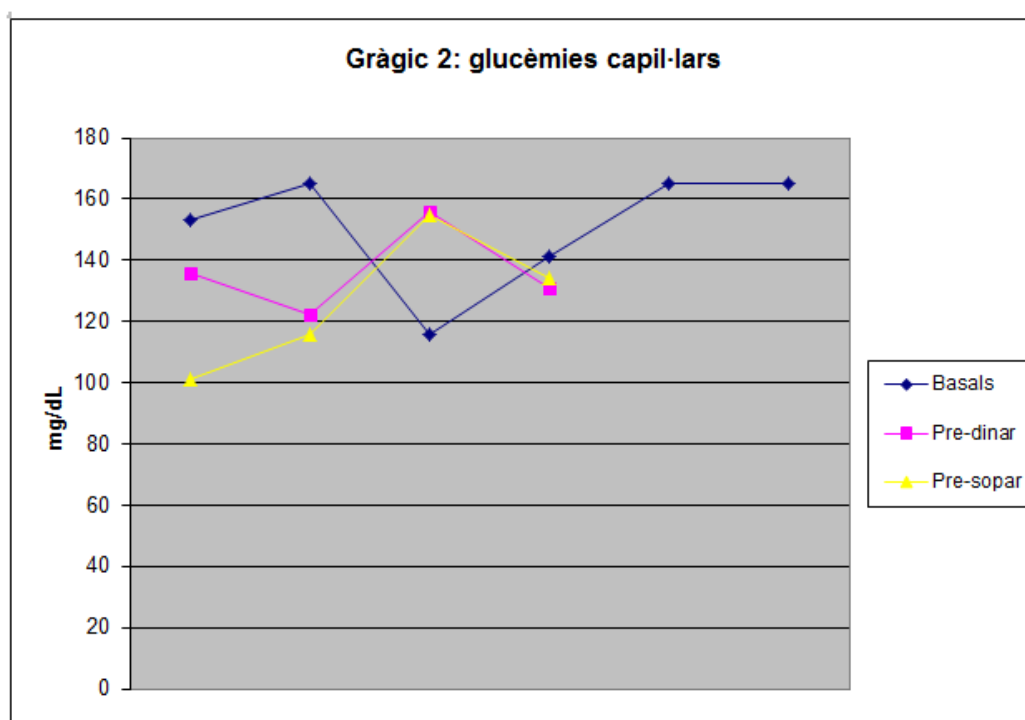
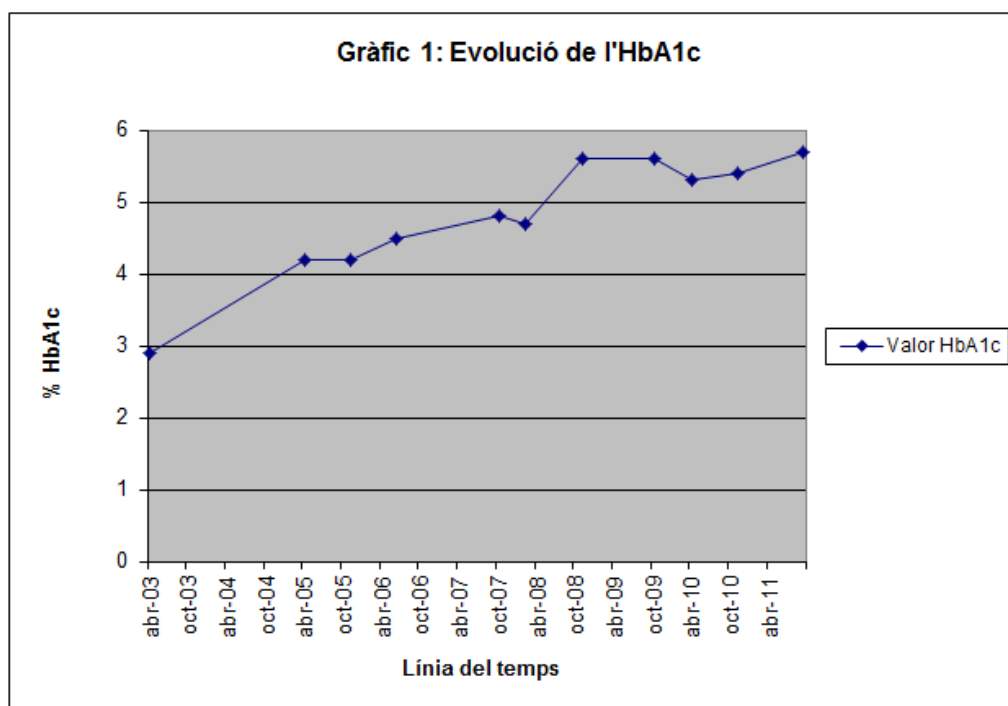
Ve a la consulta per fer el seguiment de la seva diabetis. No sap quant temps fa que és diabètic, però li venen dient que te el sucre alt des de fa uns deu anys. Presenta una HbA1c de 5.5 amb una glucèmia basal de 155. El perfil lipídic és correcte amb una LDL inferior a 100 mg/dL. L'últim ECG és de fa menys de dos anys i mostra la seva fibril·lació amb una freqüència cardíaca de 60-70 batecs per minut. No s'ha fet cap fons d'ull. Es repassen analítiques anteriors i s'observa que les seves HbA1c han sigut sempre inferiors a 6 ([gràfic 1](#)) tot i presentar glucèmies elevades.

Al repassar el curs clínic observem una anotació de l'any 2003: "glucèmia de 140mg/dL amb HbA1c de 2.9%, nota de laboratori avisant que s'observa una banda cromatogràfica anòmala: possible variant d'hemoglobina". No s'objectiva cap més anotació al respecte en la història clínica. S'opta per sol·licitar una electroforesi d'hemoglobines i se li demana al pacient que faci un registre de les glucèmies preprandials, també es deriva a oftalmologia per fer un fons d'ull. En la visita successiva el pacient porta les glucèmies detallades [al gràfic 2](#).

La mitjana de les glucèmies és de 139,7.

Segons les glucèmies capil·lars enregistrades, l'HbA1c en l'anàlisi de seguiment hauria d'estar entre 6-7% enlloc del 5'5% observat, tal i com es

pot observar en les taules de correlació entre glucèmies i HbA1c ([taula 1](#)).



Taula 1: correlació entre glucèmies i HbA1c

Glucèmies	HbA1c esperada
80-120 mg/dL	5-6%
120-150 mg/dL	6-7%
150-180 mg/dL	7-8%
180-210 mg/dL	8-9%
210-240 mg/dL	9-10%
240-270 mg/dL	10-11%

En l'electroforesi d'hemoglobines s'objectiva l'existència d'una hemoglobina anòmala: Hb J.

DISCUSSIÓ

Els adults presentem tres tipus diferents d'hemoglobines: Hb A($\alpha 2\beta 2$), Hb A2($\alpha 2\delta 2$) i Hb F($\alpha 2\gamma 2$). El seu percentatge habitual és 97%, 2.5% i 0.5% respectivament.

Els trastorns de l'hemoglobina es divideixen en dos. Quan existeix un dèficit de síntesi d'una cadena de globina: tindrem un pacient talassèmic. Quan es produeix un defecte en la síntesi de la cadena de globina: apareix una hemoglobinopatia².

Les hemoglobinopaties es produeixen per mutacions puntuals, delecions o insercions dels gens que codifiquen les cadenes de globina.

Les hemoglobinopaties presentaven, en estudis realitzats abans de la última immigració, una prevalença d'entre el 1'25 i el 1'47%. Actualment nous

estudis han corroborat una prevalença deu cops superior: es xifra al voltant d'un 11%. A Europa les hemoglobinopaties afecten a un 0'06% de la població diabètica, però a l'Àfrica la prevalença és del 33%³.

S'han descrit més de 700 hemoglobines anòmales. L'hemoglobinopatia J no produeix cap trastorn clínic en l'estat heterozigot, és endèmica a Europa i relativament freqüent a Sardenya. Existeixen més de 20 variants d'hemoglobina J.

Les Hemoglobines glicosilades son el resultat de la glucosilació irreversible en un o dos dels terminals N-Valina de la cadena β de l'Hemoglobina⁴. El valor de l'HbA1c reflexa les glucèmies incontrolades a que els hematies s'han vist exposats durant la seva vida⁴.

L'HbA1c es pot mesurar a través de més de 30 tècniques diferents: immunoassaig, enzimàtiques, cromatogràfiques i electroforètiques. Actualment la majoria dels laboratoris utilitzen la tècnica d'intercanvi iònic HPLC (diamant). Les variants

d'hemoglobines poden produir resultats anormals (per excés o per defecte) en l'HbA1c mesurada per HPLC⁵. Els resultats d'HbA1c tampoc són massa fiables quan existeixen altres patologies tal i com es mostra en la [taula 2](#)⁶.

Taula 2: possibles alteracions de la HbA1c

Sobreestimació de l'HbA1c	Subestimació de l'HbA1c
• Acromegàlia • Feocromocitoma • Tirototoxicosi • Sdm. Cushing • Esplenectomia • Alcoholisme • Hb F, E, D, J, Capetown, Raleigh	• Anèmies hemolítiques • Hemorràgies • I. Renal Aguda • Hb S, C, J, G, Ramadà

En general en totes aquelles patologies on existeixi un recanvi accelerat d'eritròcits: anèmies, hemorràgies, transfusions, embaràs... els resultats de l'HbA1c poden ser inferiors als reals, tot i que sembla en les anèmies ferro-pèniques els nivells d'HbA1c podrien ser superiors als reals, segons alguns estudis⁷. En pacients que presenten ingestes d'AAS, alcohol o aquells que tenen hiperlipidèmies o urèmia l'HbA1c estarà sobreestimada. Els pacients de raça negra també mostraran valors d'HbA1c més elevats.

Existeixen tècniques de laboratori: Abbott IMx boronate ion-capture, TINIA³ que mostren una HbA1c més

creïble al comparar-la amb les glucèmies de pacients amb variants hemoglobíniques. Tot i així aquestes tècniques poden ser de difícil accés i habitualment s'opta per fer el seguiment metabòlic del pacient diabètic utilitzant les glucèmies capil·lars i la fructosamina.

La fructosamina s'utilitza pel control de la diabetis gestacional i en casos de malalties agudes on es requereix saber quin control metabòlic s'ha assolit en un període curt de temps. També pot utilitzar-se en cas d'hemoglobinopaties ja que la glucosilació de les proteïnes del sèrum, bàsicament l'albumina, no estarà influenciada per les alteracions o variants de l'hemoglobina⁴. La fructo-

samina ens dona una idea de quin control metabòlic s'ha assolit en les últimes dos setmanes. Al nostre laboratori el seu valor normal està entre 200 i 280 $\mu\text{mol/L}$.

En el cas del nostre pacient la fructosamina va ser de: 361 $\mu\text{mol/L}$ (200-280), la qual cosa va confirmar la sospita inicial de que el control no era l'adient. Es va modificar la pauta terapèutica i es va programar el seguiment pertinent.

Com a reflexió final: potser caldria considerar l'electroforesi d'hemoglobines en pacients que presenten HbA1c incongruents amb els nivells de glucosa venosa o capil·lar^{3,8}.

Cal recordar que és important conèixer que l'HbA1c té limitacions, i no atorgar-

l'hi un valor absolut, ja que així evitarem errors diagnòstics i de maneig⁴. En les situacions descrites, entre elles les anèmies com a més freqüents, caldrà, doncs, utilitzar les glucèmies capil·lars i/o la fructosamina encara que tinguin una capacitat predictiva menor que l'HbA1c ja que aquesta no és una eina vàlida per la monitorització ni la presa de decisions terapèutiques⁵.

Als ser les hemoglobinopaties alteracions de caràcter hereditari, potser caldria valorar la realització de proves diagnòstiques als familiars directes dels pacients amb variants d'hemoglobina que també tinguin diabetis, amb la intenció d'evitar errors diagnòstics i de maneig³.

BIBLIOGRAFIA

1. Revista del Laboratorio Clínico: Armonización de resultados de HbA1c en España. <http://zl.elsevier.es/es/revista/laboratorio-clinico-282/armonizacion-resultados-hba-1c-espa%C3%B1a-13132697-documento-2009>
2. Villegas A. Patología de la hemoglobina en la población española y en la población emigrante. *An Med Interna* 2006; 203-205
3. Gargallo M.A, Ataulfo F, Villegas A. Abnormally low HbA1c secondary to hemoglobin J-Baltimore [beta 16(A13) Gly→Asp]. Family study. *Endocrinología y Nutrición*, Volume 57, Issue 2, Pages 83-85

4. Chu, C.H, Wang M.C, Sun T.H, Lee J.K, Lam H.C Very low HbA1c Values in a patient with clinical silent Hemoglobin variant (Hemoglobin J) *Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Veterans General Hospital, Taiwan* 2007:18:45-50
5. Li-Yu Tsai, Shih-Meng Tsai, Me-Nungistry, Shu-Fen Liu. Effect of Hemoglobin Variants (Hb J , Hb G and Hb E) on HbA1c Values as Measured by Cation-Exchange HPLC (Diamant). *Department of Clinical Biochemistry, School of Technology for Medical Science and Department of Public Health School of Medicine Kaohsiung Medical University, Taiwan.*

6. Low HbA1c levels in a poorly controlled diabetic. Self assessment answers. *Postgrad Med J* 2003;79:421-425
7. Ford ES, Cowie CC, Li C, Handelsman Y, Bloomgarden ZT. Iron-deficiency anemia, non-iron-deficiency anemia and HbA1c among adults in the US. *J Diabetes*. 2011 Mar;3(1):67-73. doi: 10.1111/j.1753-0407.2010.00100.x.
8. Chandrasena LG, Peiris H, Williams S, Siribaddana SH. Hemoglobin variants in patients with type 2 diabetes mellitus. Department of Biochemistry and Clinical Chemistry, Faculty of Medicine, University of Kelaniya, Ragama, Sri Lanka.