

ARTÍCULO ORIGINAL

## 2,3 difosfoglicerato y su impacto en el paciente diabético

Adriana Sierra<sup>1</sup>, José Joaquín Vivas<sup>2</sup>, Soraya Corzo<sup>3</sup>, Elisabeth Ramos<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Química- Investigadora del Laboratorio Molecular. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia

<sup>2</sup>Asesor Metodológico. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia

<sup>3</sup>Gerente Fundación Hospital Universitario Metropolitano. Barranquilla, Colombia

<sup>4</sup>Residente de III año de Medicina Interna. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia

### Resumen

**Introducción:** El 2,3 difosfoglicerato (DPG) es un compuesto fosforilado, que predomina en el eritrocito, actúa como efector alostérico negativo de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.

**Objetivo:** Determinar cuál es el impacto de la glicosilación no enzimática de la hemoglobina sobre el 2,3 DPG, y a qué valor de hemoglobina glicosilada disminuyen los niveles del 2,3 DPG, que permita establecer un nuevo biomarcador, pronóstico de hipoxia tisular en el paciente diabético.

**Materiales y métodos:** Determinar cuál es la correlación del 2,3 difosfoglicerato y la hemoglobina glicosilada en el paciente diabético de la Fundación Hospital Universitario Metropolitano de Barranquilla. Población compuesta por pacientes con diagnósticos de diabetes tipo 1 y 2, que ingresaron al servicio de consulta externa, con un rango de edad 20 y 70 años.

**Resultados:** Se observó una correlación entre la teoría planteada por DITZEL, y sus estudios del aumento del 2,3 DPG como efecto compensatorio a la hipoxia que ocasiona el aumento de la hemoglobina glicosilada, en los pacientes diabéticos; no se pudo establecer a qué nivel de hemoglobina glicosilada luego de este efecto compensatorio disminuye el 2,3 DPG. No se encontró correlación entre el aumento de la hemoglobina glicosilada y la disminución del 2,3 DPG, como se plantean en otras teorías. De forma aislada, se encontró disminución de los niveles del 2,3 DPG en pacientes que venían recibiendo esquemas con insulina más metformina.

**Conclusión:** No se pudo establecer a qué porcentaje de hemoglobina glicosilada comienza a disminuir el 2,3 DPG.

**Palabras clave:** 2,3 difosfoglicerato (DGP), hemoglobina glicosilada, hipoxia tisular.

### 2,3-diphosphoglycerate and its impact in the diabetic patient

#### Abstract

**Introduction:** 2,3 diphosphoglycerate (DPG) is a phosphorylated compound, predominantly in the erythrocyte, acting as negative allosteric effector affinity of hemoglobin for oxygen.

**Objective:** Determine the impact of no-enzymatic glycosylation hemoglobin on the 2,3 DPG, and what glycosylated hemoglobin levels 2,3 DPG decreased, in order to establish a new biomarker pronosticated, tissue hypoxia for a diabetic patient.

**Materials and methods:** Determine the correlation of the 2,3-diphosphoglycerate and glycosylated hemoglobin in diabetic patients of the Fundación Hospital Universitario Metropolitano Barranquilla. Population composed by patients with diagnoses of diabetes type 1 and 2, which entered to the service of external consultation, with a range of age 20 and 70 years.

**Results:** There was a correlation between raised by Denzel theory, and studies of 2,3 DPG increase countervailing effect of hypoxia causing increased glycosylated hemoglobin in diabetic patients could not be established at what level of hemoglobin glycosylated after this compensatory effect decreases 2,3 DPG. There was no correlation between increased glycosylated hemoglobin a decreased 2,3 DPG, as encountered in theories. In isolation, we found decreased levels of 2,3 DPG in patients who were receiving insulin plus metformin.

**Conclusion:** Could not establish what percentage of glycated hemoglobin begins to decrease 2,3 DPG.

**Key words:** 2, 3 diphosphoglycerate (DGP), glycosylated hemoglobin, tissue hypoxia.

## Introducción

El 2,3 difosfoglicerato es un compuesto fosforilado que predomina en el eritrocito (1). Su formación hace parte de la vía Embden – Meyerhof a partir del 1,3-DPG y tiene por finalidad evitar la formación de 3 – fosfoglicerato y ATP. (2) Figura 1

Una de las funciones del 2,3 DPG, es actuar como un efector alostérico negativo de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. Además el 2,3difosfoglicerato disminuye el pH intracelular ya que presenta 5 grupos ácidos, así su presencia en los eritrocitos ayuda a la oxihemoglobina a descargar oxígeno (3, 4).

La síntesis y degradación del 2,3-DPG es catalizado por las enzimas 2,3-DPG sintasa/ fosfatasa. La actividad de la fosfatasa es codificada por el gen previamente identificado para múltiples fosfatasa inositolpolifosfato (MIPP1) (5,6). Lo cual fue analizado ampliamente en el modelo sobre el metabolismo del 2,3 difosfoglicerato y la cinética enzimática por Peter J. Mulquiney, William A. BUBB, and Philip W. KUCHEL. Estudio que arrojó una serie de conocimientos sobre la regulación y el control del metabolismo del 2,3-DPG. Donde la actividad de la sintasa puede ser inhibida, al inhibir la etapa de la enzima deshidrogenasa de gliceraldehído-3-fosfato, o en reacciones proximales en la vía de la glicolisis (7, 8, 9). La sintasa además puede ser inhibida por la disminución del pH; esta inhibición puede ser debido a una disminución de suministro de 1,3-DPG. (10)

La piruvato quinasa otra enzima reguladora de la glucolisis es inhibida drásticamente por las concentraciones fisiológicas de ATP y el 2,3 DPG. La alta actividad de la piruvato quinasa produce disminución en la regulación de los niveles de 2,3-DPG. Esta enzima está presente en el estado relajado o R de la hemoglobina. (11, 12)

Las variaciones de la concentración del 2,3-DPG desempeñan un papel fundamental en la adaptación a la hipoxia; de manera que las teorías establecidas plantean, que la hipoxemia aumenta los niveles del 2,3-DPG eritrocitario, declinando la afinidad del oxígeno

por parte de la hemoglobina para facilitar el aporte a los tejidos (13,14). El aumento citosólico del 2,3 - difosfoglicerato en los eritrocitos también puede contribuir a la disminución de la formabilidad de glóbulos rojos en pacientes gravemente enfermos (15).

El 2,3 DPG ha sido ampliamente estudiado en función al almacenamiento de glóbulos rojos. La norma que se aplica en general es que el 75 %, de las células rojas de la sangre transfundida permanece en la circulación 24 horas después de la administración. La pérdida de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), durante el almacenamiento produce un aumento de la afinidad por el oxígeno que puede poner en peligro la capacidad de los eritrocitos almacenados para entregar el oxígeno a los tejidos, porque después de la reinfusión de glóbulo rojo, el nivel del 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), vuelve a la mitad de lo normal aproximadamente en 4 horas y a la normalidad completa de sus valores a las 24 horas (16). Es por esto que pacientes que reciben sangre almacenada por más de 7 días con citrato dextrosa, tienen problemas en la descarga de oxígeno por la hemoglobina durante 6 horas o más. (17, 18, 19, 20)

Una de las vías metabólicas del eritrocito maduro es importante para la formación del 2,3 difosfoglicerato de la cual, resaltamos:

### Ciclo de rapoport–luebering

Este ciclo es parte de la vía Embden–Meyerhof, y tiene por finalidad evitar la formación de 3–fosfoglicerato y ATP. El 2,3 difosfoglicerato está presente en el eritrocito en una concentración de un mol DPG/mol de hemoglobina, donde cada mol oxidado del 2,3 DPG, oxidan 2 moles de dinucleótido de nicotinamida adenina (NADH) que desempeña un papel clave en el metabolismo energético mediante la aceptación y donación de electrones en procesos celulares como la glucolisis, oxidación de la glucosa (21).

El 2,3 difosfoglicerato se une con fuerza a la desoxihemoglobina, con lo que la hemoglobina se mantiene en estado desoxigenado y se facilita la liberación de oxígeno. El incremento en la concentración de difosfoglicerato facilita la liberación de oxígeno a los tejidos mediante la disminución en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. De esta manera, el eritrocito cuenta con un mecanismo interno para la regulación del aporte de oxígeno a los tejidos(22)

El eritrocito contiene de  $4.171 \pm 0.636$  mol/ml RBC de 2,3-DPG. Sin embargo, el 2,3-Difosfoglicerato, que se encuentra en concentración elevada, se combina con

#### Correspondencia:

Adriana Sierra. Calle 76 No. 42 - 78. Barranquilla, Colombia

Tel: 009+57 + 5 (código de área) +3697021

adriayaneth@gmail.com

Recibido: 30/07/13; aceptado: 30/08/13

la hemoglobina, causando una disminución de la afinidad por el oxígeno y un desplazamiento hacia la derecha de la curva de disociación de la oxihemoglobina (23).

Una enzima adicional, la Bisfosfogliceratomutasa, cataliza la conversión del 1,3-bisfosfoglicerato a 2,3-difosfoglicerato. Lo que nos puede llevar a concluir que cuando la vía catalizada por el glicerato cinasa no se suprime disminuye la síntesis del 2,3 difosfoglicerato y aumentan las concentraciones de lactato, generando estados de acidosis situación clínica que actúa sobre este paso para reducir la formación del 2,3 DPG. Un ejemplo importante es la cetoacidosis en la diabetes, que se asocia con reducciones considerables de los niveles del 2,3 DPG.

Existe una correlación negativa entre los niveles de hemoglobina y la concentración de 2,3 DPG junto con el P50 (24). En cuanto baja el pH y descienda el fosfato inorgánico, se produce una inhibición de la glicolisis del eritrocito y en consecuencia disminuye la producción de 2,3-DPG, provocando acumulación de pirofosfato; es por esto que el descenso del pH y la reducción del fosfato inorgánico son determinantes para comprometer el proceso de resíntesis del 2,3- DPG (25). Al caer los niveles de fosfato no es suficiente para satisfacer la tasa de utilización del fosfato por la deshidrogenasa de gliceraldehido-3-fosfato lo cual conllevó, a una disminución de la glucólisis (26).

**Tabla 1.** Factores que afectan el 2,3 DPG

Aumentan 2,3 DPG	Disminuyen el 2,3 DPG
Anemia crónica.	La policitemia.
Insuficiencia cardíaca.	Sangre almacenada en medio citrato-dextrosa.
Hipoxia crónica.	Enfermedad renal crónica.
Lugares de mucha altitud con baja presión parcial de oxígeno,	Hipofosfatemia causada por Alimentación parenteral
Tiroxina: Estimula la síntesis de difosfogliceromutasa.	Hipofosfatemia causado por líquidos como DAD Y SSN en el POP.

**Fuente:** Bremnerk, et al.: The effect of phosphate loading on erythrocyte 2,3-bisphosphoglycerate levels. Clinical Chimica Acta.

Surgen las siguientes preguntas, ¿Que sucede con el 2,3 DPG en los pacientes diabéticos?, ¿Cuál es el impacto de la glicosilación no enzimática de la hemoglobina sobre el 2,3 DPG?, ¿A qué valor de hemoglobina glicosilada disminuye los niveles del 2,3 DPG?, ¿Es cierto que la insulina al disminuir los niveles de fosfato conlleva a la disminución del 2,3 DPG?, Y ¿Cuál es el papel en las complicaciones micro vasculares?

Realmente existen pocos estudios para aclarar estas

preguntas, actualmente se han realizado investigaciones sobre el 2,3 DPG con reportes como ya antes mencionamos contradictorios que no son consecuentes con la teoría ya escrita.

Los trabajos de Ditzel (27) se basan en el hecho de que la célula requiere un óptimo suministro de oxígeno el cual debe ser constante y a su vez depende de enzimas que son muy sensibles a cualquier variación de la tensión de oxígeno que debe mantenerse siempre igual e invariable, con el objeto de mantener estables los mecanismos compensadores que la regulan. Uno de ellos es el 2,3 DPG. Está demostrado que siendo la diabetes una enfermedad crónica, también lleva a cambios continuos y agudos en el metabolismo para los cuales hay dificultades orgánicas de adaptación. Las variaciones en el consumo de oxígeno y en la capacidad para su liberación a los tejidos tienen tasas de consumo más o menos establecidas, Por tal razón la modulación del oxígeno, está ajustada al 2,3 DPG, y parece que el único mecanismo para mantener un consumo óptimo importante de oxígeno sería este factor.

Las investigaciones de Ditzel (28) suponen que para compensar la disminución en la relación disponibilidad sobre demanda de oxígeno, hay tres factores de regulación en la diabetes temprana:

1. Un aumento en el flujo local casi inmediato.
2. Un aumento en el 2,3 DPG de la célula que lleva a la disociación de la curva de oxigenación hacia la derecha, relacionada directamente con el mecanismo regulatorio metabólico de la diabetes.
3. Finalmente, un aumento en la capacidad para la captación del oxígeno por la hemoglobina, proceso que requiere semanas para ser efectivo.

A finales de la década de los 60, Rasbhar identificó una nueva variante de la hemoglobina que se detectaba en cantidades mayores en pacientes diabéticos, hallazgo que es el resultado de la reacción espontánea de la hemoglobina con la glucosa y en menor medida con otros azúcares.

El resultado es la formación de las bases de Schiff, las cuales son reversibles o evolucionan a un proceso de reagrupamiento de Amadori, dando lugar a una cetoamina o producto de amadori, Esta secuencia de reacciones, denominada globalmente glicación.

El compuesto de amadori no es un producto final y completamente estable ya que por diferentes vías o rutas químicas oxidativas y no oxidativas, llamadas vías de Wolff, vía de Namiki y vía de Hodge, forman productos de glicación avanzada.

La principal de las hemoglobinas glicadas es la HbA1c, en la cual la glucosa está unida al extremo amino terminal de la valina de la cadena beta de la hemoglobina, representa alrededor de 3 a 6 % de la hemoglobina total, se acumula lo largo de la vida del eritrocito.

El grado de glicación de la hemoglobina no solo depende de las concentraciones de glucosa eritrocitaria, sino de factores que afecten a la vida media del hematíe.

Existe evidencia de que pacientes con la misma glucemia media pueden tener diferentes valores de HbA1c, como se demostró en el DCCT (Diabetes control and complications Trial), esta dispersión se atribuye a sujetos denominados altos y bajos glicadores. (29, 30)

El significado funcional de la glicosilación de la hemoglobina se apoya en el hecho de que el azúcar ocupa el sitio de unión del 2,3 difosfoglicerato, disminuyendo sus valores, conllevando a hipoxia, estrés oxidativo, deficiencia de factores neutróficos con posterior disfunción mitocondrial y disminución del trifosfato de adenosina (ATP), que ocasionará muerte celular; es por esto que el ATP y 2,3 DPG tienen efecto sobre la oxigenación aproximadamente igual que la hemoglobina.

Cuando el sitio de unión del 2,3 DPG, está bloqueado por la glicosilación, la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno se incrementa, por lo tanto, la HbA1c se une más fuertemente que la HbA al oxígeno.

El 2,3 difosfoglicerato (2,3 DPG) está disminuido en la diabetes, dato contradictorio a la teoría planteada por Ditzel y en la neuropatía diabética, lo que conlleva a un defecto en la entrega de oxígeno al ganglio de la raíz dorsal (GRD) desencadenando hipoxia y muerte neuronal.

Algunas hipótesis plantean que en pacientes diabéticos el tratamiento con insulina, reduce los niveles plasmáticos de fosfatos inorgánicos, conllevando a la disminución de las concentraciones del 2,3 DPG, provocando un desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina a la izquierda; ciertos estudios no representativos, han arrojado datos contradictorios, que deben generar mayores investigaciones a futuro. (31)

El estudio pionero realizado por el departamento de fisiología de la facultad de medicina de la universidad de Sao- Paulo- Brasil en el año 2003, observaron que los pacientes insulino dependientes y diabéticos tipo 2,

presentaban un discreto aumento del 2,3 difosfoglicerato, como compensación al aumento de la hemoglobina glicosilada; teoría que también se plantea en el estudio de Bodnar Pristupiuk (32). además sus datos cuestionan la idea de los efectos secundarios del tratamiento de la insulina sobre el transporte de oxígeno.

## Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio epidemiológico descriptivo y transversal en adultos entre 20 y 70 años, de la consulta externa de la Fundación Hospital Universitario Metropolitano de Barranquilla, identificadas previamente con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 y 2. Se seleccionaron 27 pacientes y después de obtener consentimiento informado, se procedió a realización de historias clínicas, solicitud de exámenes básicos como requisito de criterios de inclusión.

Luego de toma de muestras se inicia proceso de preparación de reactivos para neutralizar y obtener 2,3 difosfoglicerato, hemoglobina glicosilada, que se procesa en laboratorio clínico y molecular de la Fundación Hospital Universitario Metropolitano y la Universidad Metropolitana de Barranquilla. Se envía muestra de lactato a laboratorio Colcan Bogotá.

Para procesamiento del 2,3 difosfoglicerato se utilizó KIT 2,3 DPG ROCHE. ALEMANIA. Con seguimiento de ficha técnica para dilución de soluciones.

Sustancias utilizadas para la obtención del 2,3 DPG: 1ml de muestra del paciente en tubo con heparina sódica, posteriormente desproteinizada con 5 ml de ácido perclórico en tubo frío, luego se centrifuga a 5000 rpm por 10 minutos. Se neutraliza posteriormente con carbonato de potasio 0.5 ml y se esperan 60 minutos en frío. Luego de este tiempo se centrifugó en frío. Y se toma 0.1 ml del sobrenadante. El 2,3 DPG es estable en esta solución por un día.

Luego de neutralización de la muestra se continúa protocolo para obtención del 2,3 DPG enviado por ROCHE, donde se utilizaron los siguientes reactivos y enzimas:

1. Triethanolamina (Buffer, ph 7.6 –Mg- EDTA).
2. ATP + NADH
3. Fosfogliceratomutasa, fosfogliceratokinasa, gliceraldehido 3 fosfato deshidrogenasa, triosa fosfato isomerasa, coenzima glicolato 2 Fosfato.
4. Luego se procedió a lecturas de absorbancia 1 y 2 del blanco y muestra de pacientes a través de un espectrofotómetro, los resultados se reemplazan en la siguiente fórmula para la obtención del 2,3 DPG.

5. A: (A1 –A2) Paciente – (A1-A2) Blanco. Donde la diferencia máxima de absorbancia no podía exceder de 0,720 a un coeficiente de absorción de 340 nm.
6. Concentración de 2,3 DPG:  
 $C_{2,3 DPG} = V \times MW \times F + \epsilon \times D \times v \times 1000 \times 2 \text{ Por } -A = g/L$
7. Significados de variables:  
 V= Volumen final en ml =2.24 ml  
 v= Volumen muestra paciente =0.1 ml  
 MW= Peso molecular 2,3 DPG=266.037 g/mol.  
 D = diámetro celda 1 cm.  
 $\epsilon$  = Coeficiente de absorción del NADH a 340 nm = $6.3 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$   
 F = Facto dilución de la sangre =6.582.
8. Despeje de formula y resultado:  
 $11.70 \times -A_{340 \text{ nm}} = \text{mmol/l} \times 100 \times \text{Htc} = C_{2,3 DPG}$

## Resultados

Se observó que la diferencia máxima de absorbancia no es mayor de 0.720 a un coeficiente de absorción de 320 nm. (Tabla 2)

**Tabla 2.** Diferencias de absorbancias calculadas de los pacientes diabéticos

A1	A2	Diferencia de absorbancia del 2,3 DPG mmol/l
1,97	1,321	0,122
1,97	1,3	0,143
1,961	1,307	0,127
1,98	1,303	0,15
1,976	1,278	0,171
2,13	1,322	0,281
1,962	1,322	0,113
1,955	1,309	0,119
1,982	1,313	0,142
2,15	1,314	0,309
1,951	1,3	0,124
1,99	1,321	0,142
1,958	1,325	0,106
1,949	1,278	0,144
1,983	1,32	0,136

Fuente: Pacientes de consulta externa, FHUM.

Coefficiente de correlación entre HbA1c y 2,3 DPG: 0,239.

Se observa que a medida que se incrementan los valores de hemoglobina glicosilada, no disminuye el 2,3 DPG, sino por el contrario, aumentan los niveles de 2,3 DPG, lo cual nos permite plantear que estos pacientes se encuentran en estado de hipoxia y como efecto compensatorio incrementan el 2,3 DPG, para que la hemoglobina pierda afinidad por el oxígeno y lo libere a los tejidos desplazando la curva de disociación de la hemoglobina hacia la derecha.

**Tabla 3.** Relación de los niveles de la HbA1c y el 2,3 DPG

Concentración de 2,3 DPG mmol/l	HbA1C
3,9	6,90
4,7	5,70
4,5	11,40
5,3	6,90
5,6	11,80
8,1	9,70
3,7	7,00
3,4	5,50
4,4	9,50
10	7,00
3,6	11,40
5,1	10,70
3,9	12,50

Fuente: Pacientes de consulta externa, FHUM.

Estos hallazgos no se correlacionan con las teorías planteadas. Solo se evidenció casos aislados estadísticamente no significativos donde a medida que aumentó la hemoglobina glicosilada disminuía el 2,3 DPG y se asociaba a otras variables como el tiempo de diagnóstico y tratamiento. Pero no necesariamente implica que las variables sean independientes.

**Tabla 4.** Relación de los niveles de 2,3 DPG y lactato

Concentración de 2,3 DPG mmol/l	Lactato mg/dl
3,9	15
4,7	14
4,5	20
5,3	21,5
5,6	21
8,1	22
3,7	25,9
3,4	27,8
4,4	25,1
10	22,7
3,6	19,4
5,1	20,8
3,9	24
4,3	17,2
4,6	22,6
7,5	20,5
3,9	23,7
4,5	17,7
4,7	20,9
3,4	16,3
3,5	22
4,7	10,7
4,8	9,8
6,1	8
4,7	10
11,2	13

Fuente: Pacientes de consulta externa, FHUM



Coefficiente de correlación entre lactato y 2,3 DPG: -0,3.

La correlación del 2,3 DPG y lactato fue negativa baja, lo que indica que existe una relación inversa entre el lactato y el 2,3 DPG. A medida que aumentaban los niveles de lactato, disminuían discretamente los niveles del 2,3 DPG. Encontrándose casos aislados estadísticamente no significativo de incrementos del 2,3 DPG con niveles elevados de lactato lo cual, se relacionaba con otras variables, tiempo de diagnóstico y tratamiento.

**Tabla 5.** Relación de los niveles de HbA1c y lactato

HbA1c	Lactato mg/dl
6,90%	15
5,70%	14
11,40%	20
6,90%	21,5
11,80	21
9,70	22
7,00	25,9
5,50	27,8
9,50	25,1
7,00	22,7
11,40	19,4
10,70	20,8
12,50	24
7,50	17,2
13,80	22,6
8,30	20,5
8,60	23,7
7,10	17,7
15	20,9
6,40	16,3
9,40	22
6,80	10,7
6,50	9,8

Fuente: Pacientes de consulta externa, FHUM.

Coefficiente de correlación entre lactato y Hba1c: -0,11  
Se observó que a medida que aumentan los niveles de HbA1C, aumentan los niveles de lactato.

Coefficiente de correlación entre 2,3 DPG y la edad: -0,020

No se encontró un coeficiente de correlación lineal entre la edad y el 2,3 DPG. Se observaron casos

aislados donde a medida que se incrementa la edad, se encontraron valores altos de 2,3 DPG.

Coefficiente de correlación entre 2,3 DPG y HTC = -0,027.

No se encontró un coeficiente de correlación lineal entre los valores de hematocrito y el 2,3 DPG. Se observó que a valores normales de hematocrito, los niveles de 2,3 DPG eran normales. Casos aislados que a mayor valor de hematocrito aumentaban los niveles de 2,3 DPG.

Tratamiento:

1 = Insulina 50%

0 = Sin Tratamiento 1%.

2 = Metformina 20%

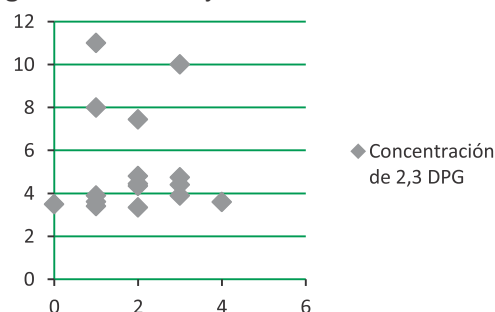
3 = Metformina –glibenclamida 29%

4 = Insulina + metformina 15%

Se observó que el 50% de los pacientes estudiados venían siendo manejados con insulina como monoterapia y un 15% con insulina mas metformina, encontrando de forma aislada, disminución de los niveles de 2,3 DPG en mayor proporción en los pacientes con insulina como monoterapia. Consideramos que se debe ampliar el estudio en esta población antes de concluir que la insulina más metformina disminuyen los niveles del 2.3 DPG.

Esquema de metformina y glibenclamida mantenían valor de 2,3 DPG normal, con casos aislados se presentó discreta disminución del 2,3 DPG. (Figura 1)

**Figura 1.** 2,3 DPG y tratamiento



Fuente: Pacientes de consulta externa, FHUM.

Coefficiente de correlación entre tiempo de diagnóstico y 2,3 DPG: 0,24.

De forma aislada se encontró que pacientes con diagnóstico reciente de Diabetes menor de 6 meses con mal control metabólico y Hba1c mayor de 8.6 %, los niveles de 2,3 DPG estaban disminuidos. Y los pacientes con más de 1 año de diagnóstico sin otras patologías asociadas tenían un discreto aumento del 2,3 DPG. Además se observó que los pacientes con

diagnóstico reciente sin tratamiento tenían un descenso del 2,3 DPG.

### Discusión

Se observó una correlación entre la teoría planteada por Ditzel, y sus estudios del aumento del 2,3 DPG como efecto compensatorio a la hipoxia que ocasiona la hiperglicemia y el aumento de la hemoglobina glicosilada, en los pacientes diabéticos; no se pudo establecer a qué nivel de hemoglobina glicosilada luego de este efecto compensatorio disminuye el 2,3 DPG, por lo que se debe continuar ampliando el estudio con una mayor población, teniendo más variables que permitan concluir.

No se encontró correlación entre el aumento de la hemoglobina glicosilada y la disminución del 2,3 DPG, como se plantean en las teorías que a mayor nivel de hemoglobina glicosilada disminuyen los niveles del 2,3 DPG.

### Referencias

- Rose, Z. B. *Methods Enzymol.* 1982; 87: 42-51
- Geoffrey M. Cooper, Robert E. Hausman. Boston University, La Célula, quinta edición, 2010; 3: 84-5.
- R, gomis de Barbará. A. ROVIRA. Feliu. Tratado de SED de diabetes Mellitus, Bases moleculares, clínica y tratamiento. 2007; 17: 184
- Mayes Peter A., PhD, DSc, & Bender David A., PhD. Bioquímica- Harper's Biochemistry 26th, Ed. Pdf. Glycolysis & the oxidation of pyruvate / 2003; Chapter 6-17-20.
- Kappel, W. K. and Hass, L. F. *Biochemistry* 1976; 15: 290-5
- Marchenko LF, Baturin AA & Terenteva EA . Diagnostic value of detection of blood levels of lactate, pyruvate and 2,3-diphosphoglycerate in children with diabetes mellitus. *Pediatrya*, 1991; 2: 26-30.
- Ditzel J. Changes in red cell oxygen release capacity in diabetes mellitus. *Federation Proceedings*, 1979; 38: 2484-8.
- Bunn HF. The glycosylation of hemoglobin: relevance to diabetes mellitus. *Science*, 1978; 200: 21-7.
- Ditzel J, Jaeger P & Stand E. An adverse effect of insulin on the oxygen release capacity of red blood cells in nonacidotic diabetics. *Metabolism*, 1978; 27: 927-34.
- Farber SD, Farber MO, Brewer G, Magnes CJ & Peterson RG. Oxygen affinity of hemoglobin and peripheral nerve degeneration in experimental diabetes. *Journal of Neurological Sciences*, 1991; 101: 204-7.
- Mulquiney, P. J. and Kuchel, P. W. *Biochem J.* 1999; 342, 595-602
- Jacobasch, G., Minakami, S. and Rapoport, S. M. in *Cellular and Molecular - Biology of Erythrocytes* (Yoshikawa, H. and Rapoport, S. M., eds.), University Park Press, Baltimore 1974; 55-92.
- Williams hematology 7th, edition. Part V. The Erythrocyte .2007; Chapter 29. Composition of the Erythrocyte. *Transfusion Medicine*; Chapter 128.
- Guyton – *Medical physiology* 11th ed. Blood Cells. 2006; 32:419-428.
- Suzuki Y, nakajima T, shiga T, et al: Influence of 2, 3-diphosphoglycerate on the deformability of human erythrocytes. *Biochim Biophys Acta.* 1990; 1029:85–90.
- Howard L, Corwin MD. Paul C. Herbert, MD. *Critical care clinics.* Blood transfusion in the Critically Ill. 2004; 160-203.
- Corwin HL, Krantz SB: Anemia of the critically ill: "Acute" anemia of chronic disease. *Crit Care Med* 2000; 28:3098–99.
- Weiss G: Pathogenesis and treatment of anemia of chronic disease. *Blood Rev* 2002; 16:87–96.
- Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A. et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. 2002; 288(12):1499-507.
- Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill. *Current clinical practice in the United States.* 2004; 32:39-52.
- Rapoport, S. *Essays Biochem.* 1968; 4, 69-102
- Mathews, C, K, K, E. van Holde and K. G Ahern. *Biochemistry.* 3rd ed. red wood city, CA: Benjamin Cummings. 2000.

24. Stewart, I. M., Chapman, B. E., Kirk, K., Kuchel, P. W., Lovric, V. A. and RAFTOS, J. E. *Biochim. Biophys. Acta.* 1986; 885:23-33.
25. Bremner K, et al.: The effect of phosphate loading on erythrocyte 2,3-bisphosphoglycerate levels. *Clinical Chimica Acta.* 2002; 323:111-4.
26. Cade R, et al.: Effects of phosphate loading on 2, 3-diphosphoglycerate and maximal oxygen uptake. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 1984; 16:263-8.
27. Ditzel J. Impaired oxygen release caused by alterations of the metabolism in the erythrocytes in diabetes. *Lancet*, 1972; 1: 721-3.
28. Ditzel J. Changes in red cell oxygen release capacity in diabetes mellitus. *Federation Proceedings*, 1979; 38: 2484-8.
29. Lyons TJ. Glycation, carbonyl stress, EAGLEs, and the vascular complications of diabetes. *Semin Vasc Med.* 2002; 2:175-89.
30. Heidland A, Sebekova K, Schinzel R. Advanced glycation end products and the progressive course of renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38 (Suppl 1): S100-6.
31. Kihara M, Zollman PJ, Smithson IL, Lagerlund TD & Low PA. Hypoxic effect of exogenous insulin on normal and diabetic peripheral nerve. *American Journal of Physiology*, 1994; 266: E980-5.
32. MacDonald R. Red cell 2,3-diphosphoglycerate and oxygen affinity. *Anaesthesia*, 1977; 32: 544-53.