

## Valor de la hemoglobina glicosilada en diálisis peritoneal continua ambulatoria

F. CORONEL, P. NARANJO, E. GALLEGO, J. TORRENTE, R. SERRANO, C. DOMINGO, A. CRUCEYRA, D. PRATS y A. BARRIENTOS.

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico de San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.

### RESUMEN

En la insuficiencia renal crónica (IRC) está demostrada una intolerancia a los hidratos de carbono. La diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) condiciona una sobrecarga de glucosa que puede repercutir importantemente en el paciente portador de diabetes mellitus. La hemoglobina glicosilada (HbG) es considerada actualmente como el mejor índice del equilibrio glucémico en los 2-3 meses anteriores a su determinación.

Para valorar la utilidad de la determinación de HbG en la insuficiencia renal crónica tratada con DPCA se han estudiado 29 pacientes (17 de ellos diabéticos tratados con insulina intraperitoneal) mantenidos con esta técnica en un período de 24 meses, relacionando la HbG con los niveles de glucemia, retención nitrogenada, bicarbonato sérico y triglicéridos.

La HbG está en los pacientes no diabéticos en el límite alto de la normalidad ( $n = 118$ ;  $\bar{X} = 8,83 \pm 0,61$ ) y elevada en los diabéticos ( $n = 126$ ;  $\bar{X} = 10,08 \pm 0,97$ ), sin que hayamos encontrado relación con el bicarbonato sérico, urea, creatinina, ni triglicéridos. No existe relación entre la HbG y las glucemias en los no diabéticos.

Se han procesado 6.293 muestras de glucemia de los diabéticos en DPCA, y el análisis de las glucemias medias de los dos meses previos a la determinación de la HbG muestra una buena correlación con ésta ( $n = 85$ ;  $r = 0,497$ ;  $p < 0,001$ ). También se observa relación significativa entre la HbG y las glucemias basales de estos pacientes ( $n = 108$ ;  $r = 0,388$ ;  $P < 0,001$ ).

Nuestros resultados indican: 1) La poca influencia de la sobrecarga de glucosa de la DPCA en la HbG, estando sólo claramente elevada en los diabéticos. 2) La no relación con factores ajenos a la diabetes. 3) La HbG parece ser un buen reflejo del metabolismo hidrocarbonado, siendo por ello un medio útil en el seguimiento de los pacientes diabéticos en DPCA.

Palabras clave: Hemoglobina glicosilada. DPCA. Insuficiencia renal. Diabetes.

### ROLE OF GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN IN THE EVALUATION OF GLUCOSE METABOLISM IN CAPD

### SUMMARY

In chronic renal failure (CRF) there is an impaired glucose tolerance and CAPD implies a huge supply of glucose that could be important overall in patients with diabetes mellitus. Glycosylated hemoglobin (GHb) can be considered the best index of the mean blood glucose level during the preceding 2-3 months.

In order to evaluate the role of GHb in 29 patients with CRF treated with CAPD during a 24 month period (17 of whom were diabetics treated with intraperitoneal insulin), we studied the relationships between GHb and Glycemia and serum urea, creatinine, bicarbonate and triglycerides.

The GHb has within normal limits in non-diabetic patients [ $n = 118$ ;  $8.83 \pm 0.61$  (mean  $\pm$  SD)] and elevated in diabetics ( $N = 126$ ;  $10.08 \pm 0.97$ ). There was no correlation between GHb and serum bicarbonate, urea, creatinine or triglycerides in either group. In non-diabetic patients the GHb did not correlate with fasting blood sugar levels. In the follow up of 6293 glucose determinations in diabetic patients in

Recibido: 24-XII-1984.

En forma definitiva: 24-IV-1985.

Aceptado: 16-V-1985.

Correspondencia: Dr. F. Coronel Díaz.

Servicio de Nefrología.

Hospital Clínico de San Carlos.

Madrid.

**CAPD, there is a fair correlation between GHb and the mean blood glucose of the preceding 2 months ( $n = 85$ ;  $r = 0.497$ ;  $P < 0.001$ ). We also have found a correlation between GHb and the fasting blood glucose levels in the diabetic group ( $n = 108$ ;  $r = 0.388$ ;  $P < 0.001$ ).**

**Our results show: 1) Little influence of the glucose overload on GHb in CAPD, with high levels only in diabetics. 2) No relationship of urea, creatinine and bicarbonate with GHb, which could be due to the stable levels of those and the good correction of acidosis demonstrated in CAPD. 3) In the follow up of the diabetic patients in CAPD, GHb seems to be a good index of blood glucose control.**

**Key words: Glycosylated hemoglobin, CAPD, chronic renal failure, diabetes.**

## INTRODUCCION

La insuficiencia renal terminal (IRT) se acompaña frecuentemente de una intolerancia a los hidratos de carbono<sup>1, 2</sup> con reducida degradación por el riñón de la insulina<sup>3</sup> y la existencia de una resistencia periférica a la acción de ésta<sup>4</sup>. Esta situación descrita como pseudo-diabetes mejora con la diálisis<sup>5</sup> sin llegar a normalizarse<sup>6</sup>.

La diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) condiciona una sobrecarga de glucosa por el alto contenido de la misma en la solución de diálisis y su absorción a través de la membrana peritoneal.

En los pacientes insuficientes renales diabéticos (IRD) la absorción peritoneal de glucosa es prácticamente la misma que en los insuficientes renales no diabéticos (IRND)<sup>7</sup>, pero las características especiales del metabolismo glucídico de los primeros hacen que el aporte ofertado pueda influir en el control de la glucemia y afectar negativamente a la corrección de la intolerancia a los hidratos de carbono.

Los hematíes son permeables a la glucosa y dentro de ellos a partir de la hemoglobina A se forma continuamente hemoglobina glicosilada (HbG) a un ritmo que depende de la concentración de glucosa en el medio<sup>8</sup>. Es razonable pensar que con la acumulación continua de HbG, la cantidad de ésta será un reflejo de la concentración media de glucosa en los glóbulos rojos durante su vida media.

Por cromatografía de intercambio catiónico del hemolizado de hematíes se reconocen cuatro componentes de la hemoglobina A, a todo el grupo se le denomina Hb A<sub>1</sub>, siendo la Hb A<sub>1c</sub> la fracción más abundante y representativa de la glicosilación<sup>9</sup>.

La HbG es considerada actualmente como el mejor índice del equilibrio glucémico en los meses previos a su determinación<sup>10, 11</sup>.

En la IRT se han encontrado valores aumentados<sup>12, 13</sup> o disminuidos<sup>14, 15</sup> de HbG, y se han tratado de relacionarlos con la intolerancia hidrocarbonada<sup>13</sup>, grado de retención nitrogenada<sup>16</sup>, acidosis<sup>17</sup>, hipertrigliceridemia<sup>18</sup>, etc.

El objetivo de este trabajo es evaluar la utilidad de la HbG en los pacientes IRT tratados con DPCA, estudiando dos grupos de enfermos, uno con nefropatía diabética

y otros con afectación renal de otras etiologías, y al mismo tiempo se ha intentado ver la relación entre HbG y los factores antes mencionados como capaces de modificarla.

## MATERIAL Y METODOS

Hemos estudiado a 29 pacientes en DPCA, 17 IRD insulín-dependientes y 12 IRND durante 24 meses.

El grupo de IRD está compuesto por 8 varones y 9 mujeres, con edad media de  $48,4 \pm 11,16$  años (24-63 años) y con un peso medio de  $64 \pm 13,16$  kg. La edad media de los IRND era de  $49,75 \pm 16,39$  años (20-70 años) distribuidos en 6 varones y 6 mujeres con valor ponderal medio de  $64,75 \pm 5,9$  kg. Antes de entrar en programa de DPCA los IRD recibían insulina retardada por vía subcutánea a dosis promedio de  $25 \pm 12$  U (rango de 8 a 50 U).

Desde su entrada en esta técnica de diálisis se empleó en todos los pacientes diabéticos insulina cristalina por vía intraperitoneal (i.p.) exclusivamente.

Se ha determinado Hb A<sub>1c</sub> mediante microcromatografía de intercambio catiónico; para eliminar las interferencias que la presencia de la fracción lábil puede introducir, previamente a la cromatografía se lavan los hematíes con suero salino, incubándose de 2 a 4 horas. Se utilizan resinas de intercambio catiónico equilibradas a pH 6,65-6,75 en buffer fosfato. El revelador para eluir la fracción rápida es 0,961 M buffer fosfato con 0,065 % cianuro potásico. Todas las muestras y reactivos se equilibran previamente a 22° C. El rango de normalidad oscila entre 5,85 y 8,85 %, media de  $7,35 \pm 1,3$  realizado en 62 adultos sanos, 28 mujeres y 38 varones, entre los 18 y 83 años ( $\bar{X}$  48,2  $\pm$  18,5 años).

En todos los pacientes se determinó la HbG cada mes durante el primer año y cada dos meses durante el segundo año, coincidiendo con los cambios de líneas de DPCA. Todas las tomas de sangre se hicieron en ayunas en condiciones basales. Junto con la HbG se midieron los valores de urea, creatinina, bicarbonato y triglicéridos, así como las glucemias determinadas por el método de glucosa-oxidasa. En los pacientes IRD la glucemia se determinó adicionalmente con tiras reactivas durante el período de entrenamiento de DPCA a nivel hospitalario, coincidiendo con cada uno de los cuatro cambios de bolsa diarios, para pasar posteriormente a realizarlos en su domicilio con una periodicidad de tres a cuatro veces por semana, en condiciones basales y postprandiales.

De esta forma se han procesado en los pacientes diabéticos 6.293 determinaciones de glucemia.

Para ver su relación con las determinaciones de HbG se han promediado (GM) las que correspondían a los dos meses previos a la determinación de ésta, se ha tratado de ver la posible relación entre las glucemias basales, urea, creatinina, bicarbonato y triglicéridos con la Hb A<sub>1c</sub>, determinada en el mismo día en los dos grupos.

# VALOR DE LA HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN DIALISIS PERITONEAL CONTINUA AMBULATORIA

La técnica de DPCA ha consistido en cuatro cambios al día de 2 litros con concentraciones de glucosa el 1,5 % los tres diurnos y al 4,25 % el nocturno, lo que supone un aporte de glucosa de 175 g. al día con una absorción calculada de  $112,64 \pm 23,63$  en los IRD y en  $117,67 \pm 15,56$  g/día en IRND<sup>7, 19</sup>. La media de insulina normal administrada por vía i.p. ha sido de  $101 \pm 38$  U.

Como grupo de control hemos valorado a 11 pacientes con IRT no diabéticos en hemodiálisis (HD), realizando la determinación de HbG en condiciones basales previas a la sesión de HD.

El estudio estadístico se realizó utilizando las pruebas de comparación de medias observadas en muestras grandes con datos independientes y apareados. Para muestras pequeñas se obtuvo la significación a partir de la t de Student calculada. Cuando las varianzas de las muestras no se ajustaron a la ley de Snédecor se aplicaron pruebas no paramétricas como la prueba de Wilcoxon para comparar la tendencia central de las poblaciones origen de dos muestras con datos apareados.

## RESULTADOS

En la figura 1 se muestran los valores medios de HbG ( $8,16 \pm 1,05$  %) del grupo control (pacientes en HD).

Los pacientes IRND en DPCA en determinaciones previas a su entrada en diálisis mantenían una HbG media de  $8,15 \pm 2,5$  %, que aumentaba levemente durante su permanencia en la técnica a  $8,83 \pm 0,61$  %.

La HbG en individuos IRD anteriormente a su entrada en DPCA y mientras eran tratados con insulina subcutánea estaba en valores medios de  $12,7 \pm 2,35$  %. Durante el tratamiento con DPCA y el empleo de insulina i.p. estas cifras descendieron a  $10,08 \pm 0,97$  %;  $p < 0,001$  (fig. 1).

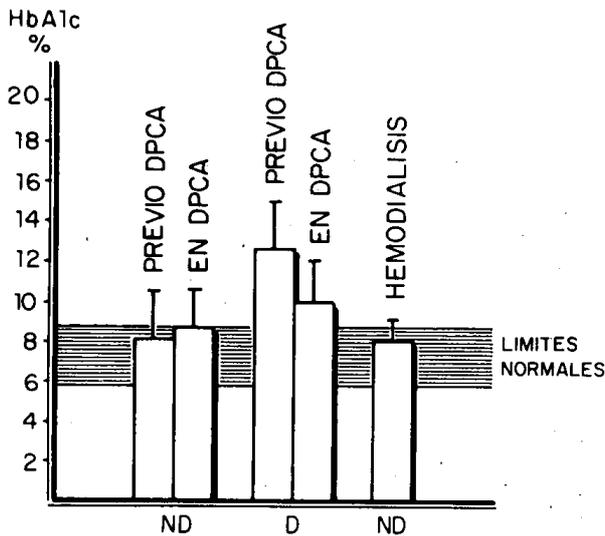


Fig. 1.—Valores medios de hemoglobina glicosilada, pre-DPCA y en DPCA en diabéticos (D) y no diabéticos (ND) con respecto a grupo control ND en hemodiálisis. Hb A<sub>1c</sub> = hemoglobina glicosilada en % ( $\bar{X} \pm 1$  DS).

En 8 pacientes IRD en los que se siguió su evolución detallada durante 12 meses tras empezar DPCA se aprecia una caída de la HbG de sus valores pre-DPCA  $12,62 \pm 2,78$  % a  $11,3 \pm 1,61$  % en el primer mes, que se acentúa más en el tercero  $8,46 \pm 1,78$  %, manteniéndose

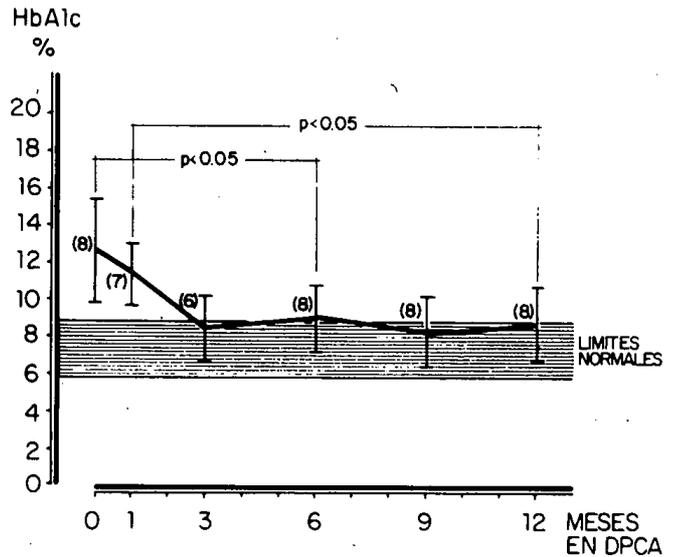


Fig. 2.—Evolución de hemoglobina glicosilada en 8 pacientes diabéticos en DPCA en 12 meses. Hb A<sub>1c</sub> ( $\bar{X} \pm 1$  DS).

dose en valores similares en los 12 meses de seguimiento,  $p < 0,005$  (fig. 2).

No se encontró relación entre las glucemias basales y la HbG en pacientes IRND. Sin embargo, sí existía correlación significativa entre las glucemias basales y HbG en pacientes IRD,  $p < 0,001$  (fig. 3). En este mismo grupo también encontramos una correlación muy significativa entre la GM de los dos meses previos y la HbG,  $p < 0,001$  (fig. 4).

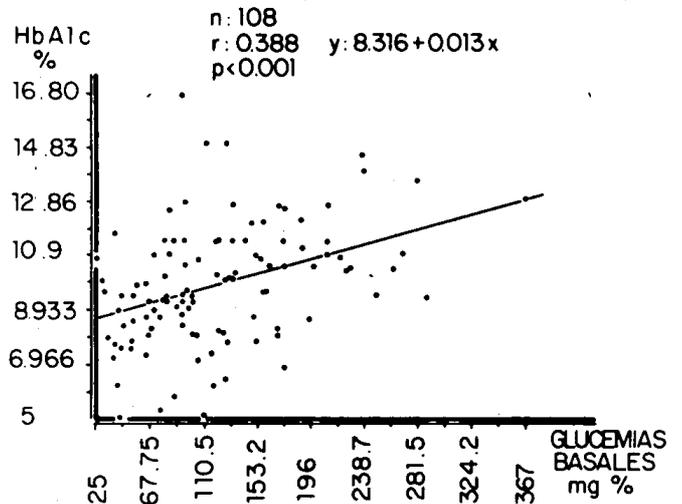


Fig. 3.—Relación entre hemoglobina glicosilada y glucemias basales en pacientes diabéticos en DPCA.

No hemos apreciado relación entre los niveles de urea y creatinina con la HbG ni en los pacientes IRD ni en los IRND (fig. 5).

Los valores medios de bicarbonato sérico se han mantenido en IRND en DPCA en  $24,4 \pm 1,28$  mEq/l. en los IRD en  $23,16 \pm 2,94$  mEq/l. En ninguno de los dos grupos se ha visto relación entre Hb A<sub>1c</sub> y bicarbonato (fig. 6). Tampoco aparece correlación entre la HbG y los triglicéridos (fig. 7).

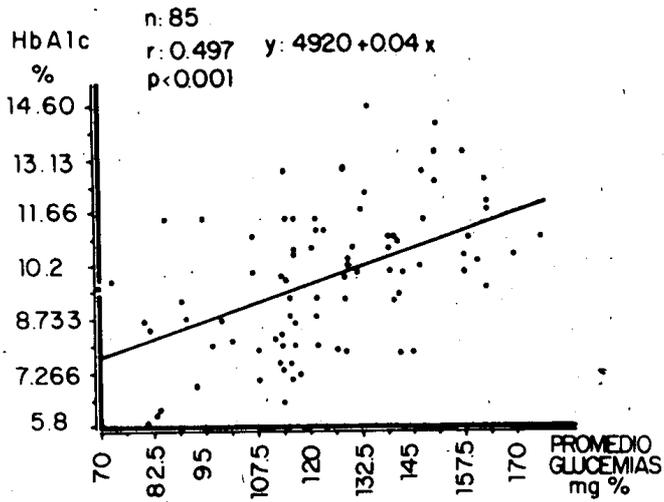


Fig. 4.—Relación entre hemoglobina glicosilada y promedio de glucemias de los 2 meses previos en pacientes diabéticos en DPCA.

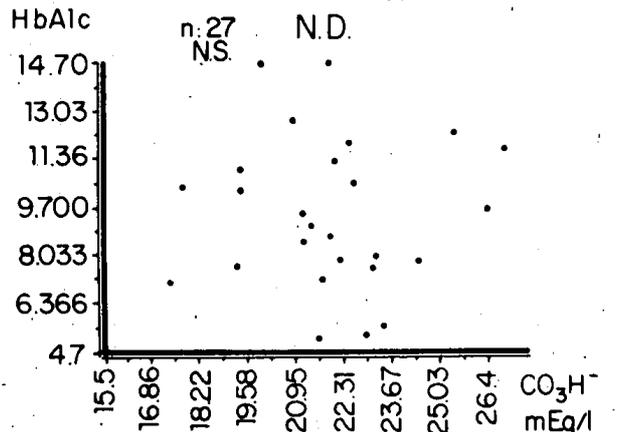
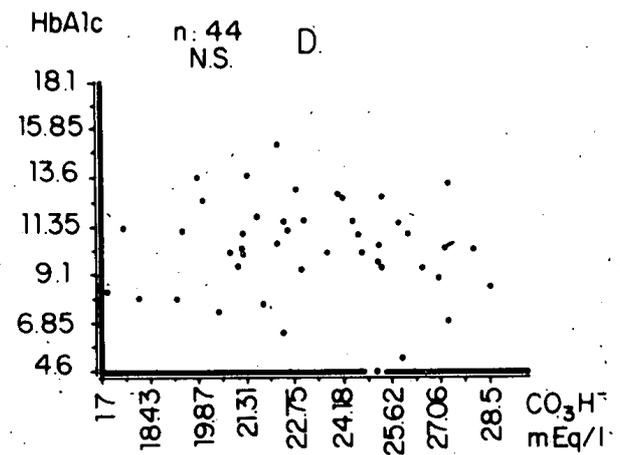


Fig. 6.—Ausencia de relación entre hemoglobina glicosilada y bicarbonato sérico en pacientes diabéticos (D) y no diabéticos (ND) en DPCA. NS=no significativo, CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup>=bicarbonato sérico.

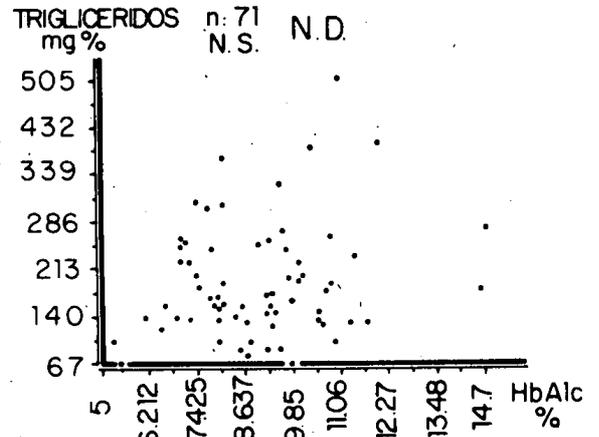
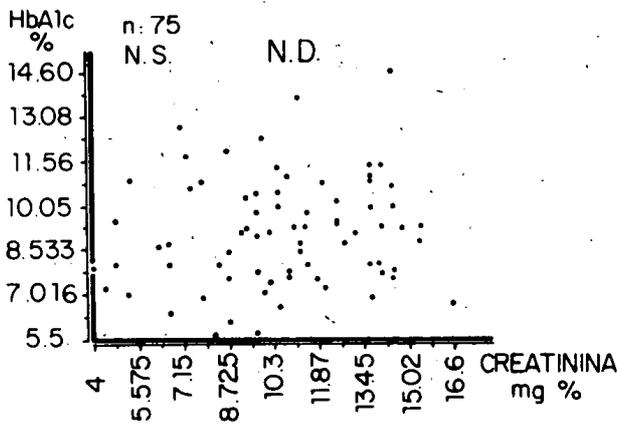
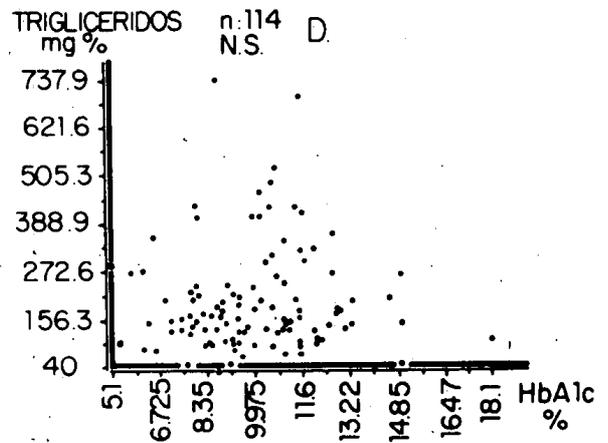
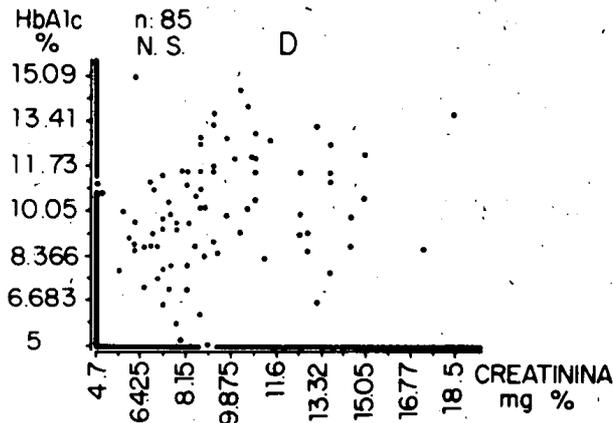


Fig. 5.—Ausencia de relación entre hemoglobina glicosilada y creatinina en pacientes diabéticos (D) y no diabéticos (ND) en DPCA. NS = no significativo.

Fig. 7.—Ausencia de relación entre hemoglobina glicosilada y triglicéridos en pacientes diabéticos (D) y no diabéticos (ND) en DPCA. NS = no significativo.

## DISCUSION

Aunque están descritos valores elevados y reducidos de HbG en la IRT en pacientes tratados con HD<sup>12,15</sup>, nuestros enfermos en HD mantenían valores normales, e incluso los tratados con DPCA no diabéticos, a pesar que en el aporte extra de glucosa mostraban cifras situadas en el límite alto de la normalidad. Lo que demuestra la escasa repercusión de la sobrecarga de glucosa sobre los niveles de HbG.

La situación cambia como es lógico en pacientes IRD, con HbG muy elevada antes de comenzar el tratamiento en DPCA, como expresión de un mal control de su diabetes mientras se les trataba con insulina subcutánea. Cuando se obtiene un control adecuado de la glucemia a través de la administración de insulina por vía i.p., como hemos reportado en trabajos previos<sup>20,21</sup>, los niveles de HbG descienden significativamente. Donde este hecho se objetiva de forma más evidente es en el seguimiento de 8 pacientes evaluados en el transcurso de 12 meses (fig. 2), con HbG mantenida tras el descenso inicial, en límites normales, que concuerda con los resultados de FLYNN<sup>22</sup>. Al igual que en lo descrito en pacientes diabéticos sin insuficiencia renal<sup>23</sup>, en nuestros enfermos IRD hemos objetivado una clara relación con la glucemia basal que no aparece en los IRND.

Como índice del control de la glucemia a largo plazo, la HbG ha demostrado su utilidad en pacientes portadores de diabetes mellitus, viéndose la relación existente entre esta determinación y la media de las glucemias de los meses anteriores<sup>9,11,23</sup>. Nosotros encontramos esta misma relación en los IRD, lo que nos indica el valor que la HbG puede tener en la nefropatía diabética tratada con DPCA.

Los argumentos en contra del valor de la HbG en la IRT se apoyan en que los resultados obtenidos por el método comúnmente empleado de cromatografía podrían verse influenciados por elementos diferentes de la glucosa, tales como el cianato, un producto formado por la disociación espontánea de la urea<sup>9,16</sup>.

Para obviar este problema se ha propuesto la utilización del método de TBA, que mediría exclusivamente la glicosilación<sup>9</sup>. Este método es más complejo y por ello de menor utilidad práctica.

La validez de la microcromatografía en la determinación de la HbG en los pacientes en DPCA puede basarse en que los pacientes tratados con esta técnica en nuestro estudio han sido siempre controles de sí mismos, manteniendo de forma regular niveles estables de urea y creatinina<sup>19</sup>, con lo que la hemoglobina carbamilada propuesta como causa de elevación de los niveles de HbG en la IRT<sup>16</sup> sería un factor menos relevante. La falta de relación entre la HbG y las determinaciones coincidentes de urea y creatinina así parecen apuntarlo. Esta falta de relación también podría explicarse porque al medir Hb A<sub>1c</sub>, la fracción de hemoglobina carbamilada eluida es pequeña.

Algo semejante ocurre con respecto a lo referido sobre la influencia de la acidosis de la IRT en los valores elevados de HbG en pacientes en HD<sup>17,24</sup>. La DPCA mantiene unas cifras de bicarbonato sérico (CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup>) dentro de la normalidad como muestran nuestros resultados, sin que hayamos encontrado relación entre el CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup> y la HbG.

La hiperlipemia mencionada en conexión con HbG elevada, como en los trabajos de GABBAY y cols.<sup>25</sup> o de FERNÁNDEZ y cols.<sup>23</sup> en diabéticos con afectación renal que la relacionan con hipercolesterolemia o con hipertrigliceridemia en los enfermos tratados con HD<sup>18</sup>, no parece influir en los niveles de HbG medidos en nuestro estudio en ninguno de nuestros pacientes, sean diabéticos o no.

Otro argumento en contra de la validez de la HbG en la IRT está basado en la anemia y las transfusiones repetidas que requieren sus portadores<sup>16</sup>. En la DPCA el valor hematócrito y la hemoglobina suelen estar habitualmente cercanos a la normalidad, sin precisar como en el caso de nuestros enfermos ninguna transfusión<sup>19</sup>.

Sea cual fuere el método empleado en la dosificación de la HbG, el hecho de que en el presente trabajo los valores hallados se cotejasen en los mismos enfermos antes y después de un determinado tratamiento (DPCA) y que lo único que se ha modificado en ellos han sido las cifras de HbG en los pacientes IRD, con descenso claro en relación con la mejor compensación de la diabetes mellitus, nos hace considerar que el método empleado es útil en el seguimiento de los pacientes sobre sí mismos, sin que influyere otro tipo de factores.

## BIBLIOGRAFIA

- Perkoff GT, Thomas CC, Newton JD, Sellman JC, Tyller FU. Mechanism of impaired glucose tolerance in uremia and experimental hiperazotemia. *Diabetes* 7:375-379, 1958.
- Westervelt FB Jr., Schreiner GE. The carbohydrate intolerance of uremic patients. *Ann Intern Med* 57:266-269, 1962.
- Jaspau JB, Mako ME, Kuzya U, Blix P, Herwitz DL, Rubenstein AH. Abnormalities in circulating betacell peptides in chronic renal failure: comparison of c-peptide, pro-insulin and insulin. *J Lab Clin Med* 45:441-446, 1977.
- Westervelt FB Jr. Insulin effect in uremia. *J Lab Clin Med* 79:79-81, 1970.
- Westervelt FB Jr. Glucose intolerance in the hemodialyzed patient: A brief overview. *Kidney Int* 6 (suppl. 1):70-72, 1974.
- Hampers CL, Lowrie EG, Soeldner JS, Merrill JP. The effect of uremia upon glucose metabolism. *Arch Intern Med* 126:870-873, 1970.
- Naranjo Gómez P, Coronel Díaz F, Cruceyra Ventín A, Torrente Sierra J, Oliván Osambela P, Prats Sánchez D. Comportamiento de la membrana peritoneal en el paciente diabético en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA). *N Arch Fac Med* 42:17-22, 1984.
- Bunn HF, Haney DN, Kamin S, Gabbay KH, Gallop PM. The biosynthesis of human hemoglobin A<sub>1c</sub>: slow glycosylation in vivo. *J Clin Invest* 57:1652-1659, 1976.
- Gabbay KH. Glycohaemoglobin. A measure of glycaemic crusing altitude. In: *Prevention and treatment of diabetic nephropathy*, pp. 145-153. Ed. by Keen H and Legrain M. MTP Press Limited, Boston. The Hague. Dordrecht. Lancaster, 1983.
- Goldstein DE. Is glycosylated hemoglobin clinically useful? *N Engl J Med* 310:384-385, 1984.
- Health and Public Policy Committee, American College of Physicians, Philadelphia, Pennsylvania. Glycosylated hemoglobin assays in the management and diagnosis of diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 101:710-713, 1984.
- Casparie AF, Miedema K. Glycosylated haemoglobin in diabetes and renal failure. *Lancet* 2:758-759, 1977.

13. Stanton KG, Davis R, Richmond J. Glycosylated haemoglobin. A in renal failure. *Lancet* 1:100, 1978.
14. Dandonia P, Freeman D, Moorhead JF. Glycosylated haemoglobin in chronic renal failure. *Br Med J* 1:1183-1184, 1979.
15. Freedman D, Dandonia P, Fernando O, Moorhead JF. Glycosylated haemoglobine in chronic renal failure and after renal transplantation. *J Clin Pathol* 35:737-739, 1982.
16. Fluckinger R, Harmon W, Meier W, Loo S, Gabbay KH. Haemoglobin carbamilation in uremia. *N Engl J Med* 304:823-827, 1981.
17. De Marchi S, Cecchin E, Basile A, Donadon W, Lippi U, Quaia P, Tesio F. More on the increase of haemoglobine. Al in chronic renal failure: the role of acidosis. *Nephron* 35:49-53, 1983.
18. Carreras L, Fuentes J, Gabas J, Griño JM, Nogués RM, Requesens C, Sarrias X, Alsina J, Antolín P, Bonet AE. Hemoglobina glucosada en la insuficiencia renal crónica. *Sedyt* 3:175-180, 1981.
19. Coronel F, Naranjo P, Prats D. A year of experience of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) in the diabetic and non-diabetic patient. In: *Prevention and treatment of diabetic nephropathy*, pp. 315-332. Ed. by Keen H and Legrain M. MTP Press Limited, Boston-The Hague-Dordrecht-Lancaster, 1983.
20. Coronel Díaz F, Naranjo Gómez P, Serrano Herránz R, Cruceyra Ventín A, Prats Sánchez D. Eficacia de la administración de insulina intraperitoneal en diabéticos sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria. *Med Clín* 20:881-884, 1984.
21. Coronel F, Naranjo P, Torrente J, Domingo C, Gallego E, Prats D, Barrientos A. Evolución de enfermos diabéticos en DPCA. Dos años de experiencia. Resúmenes de la XVI Reunión de la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología IV (suppl. 1):54*, 1984.
22. Flynn CT. The diabetic patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Bull* 3 (suppl. 1):16-20, 1983.
23. Fernández Fernández I, Hernández C, González M.ªC, Roldán E, Durán García S. Determinación de los niveles de hemoglobinas glucosiladas (Hb A<sub>1c</sub>) (II). Estudios en pacientes con intolerancia hidrocárbónica y correlaciones clinicobiológicas en pacientes diabéticos. *Med Clín* 81:839-843, 1983.
24. De Marchi S, Cecchin E, Camurri C, Quaia P, Raimondi A, Donadon W, Lippi U, Tesio F. Origin of glycosylated hemoglobin. Al in chronic renal failure. *Int J Artif Organs* 6:77-82, 1983.
25. Gabbay KH, Hasty K, Brescow JL, Ellison RC, Bunn HF, Gallop PM. Glycosylated haemoglobins and long-term blood glucose control in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 44:859-864, 1977.