

Trabajo Original

Papel de las proteínas glicadas en el control glicémico del paciente diabético.

Role of glycated proteins in the glycaemic control of diabetic patients.

**Dr. Arístides Lázaro Brito Machín¹, Dr. C. Emilio Bustillo Solano², Dra. Maite Acosta Pérez³,
Lic. Edisley Zaila Lago⁴**

1. Especialista de primer grado en Laboratorio Clínico. Profesor Instructor
2. Especialista de segundo grado en Endocrinología. Profesor titular
3. Residente de tercer año de Medicina General Integral
4. Licenciada en Ciencias Farmacéuticas.

RESUMEN

Se estudiaron un total de 113 pacientes diabéticos y 42 sujetos sanos. A los diabéticos se les realizó inicialmente la determinación de Fructosamina (1^{era}), la que se repitió después a los 15 días de la primera toma de muestra (2^{da}) y con posterioridad a los 21 días de la segunda (3^{era}), realizándose además este último día la cuantificación de Hemoglobina glicada (Hb A1). A los sujetos sanos se les determinaron los niveles de Fructosamina y Hb A1. Todos los pacientes diabéticos fueron agrupados de acuerdo a su grupo clínico en Insulinodependientes (ID) y No Insulinodependientes (NID), y de acuerdo al valor de Hb A1 en: con control glicémico aceptable (Hb A1 entre 8,01 y 9,9%) y diabéticos con mal control glicémico (Hb³10%). Los pacientes ID mostraron valores significativamente superiores ($p < 0,05$) de Fructosamina y Hb A1, que los pacientes NID. Además los niveles de Fructosamina y Hb A1 en los sujetos con mal control glicémico fueron significativamente superiores ($p < 0,05$) a los diabéticos con control aceptable, y estos últimos, a la vez superiores a los que tenían buen control glicémico. En el subgrupo de diabéticos Insulinodependientes con mal control glicémico, la correlación entre la Hb A1 y Fructosamina realizada en el tercer contacto fue muy pobre (0,41), lo que demuestra que la medición de Fructosamina en los pacientes ID no sustituye, sino que complementa a la determinación de Hb A1. Sin embargo en los diabéticos NID la correlación entre el promedio de las tres determinaciones de Fructosamina y la Hb A1 fue excelente, del mismo modo que la correlación entre la Fructosamina determinada el tercer día y la Hb A1 realizada este mismo día, lo que pone de manifiesto que el control glicémico del paciente diabético se puede evaluar con mediciones de Hb A1 o de Fructosamina.

DeCS: DIABETES MELLITUS, FRUCTOSAMINA, GLUCOSA EN SANGRE / análisis, GLICOSILACION.

ABSTRACT

A total of 113 diabetic patients and 42 healthy subjects were studied. The diabetics had an initial assessment of fructosamine (1st), which was repeated 15 days after the first sample collection (2nd) and later 21 days after the second (3rd), and this last day the quantification of glycated haemoglobin (Hb A1) was also made. The levels of fructosamine and Hb A1 were assessed in healthy subjects. All the diabetic patients were grouped according to their clinical group in insulin-dependent (ID) and non-insulin-dependent (NID), and according to the value of Hb A1 in: with an acceptable glycaemic control (Hb A1 between 8,01 and 9,9%) and diabetics with a poor glycaemic control (Hb 10%). The ID patients showed significantly higher values ($p < 0,05$) of fructosamine and Hb A1 than NID patients. Also, the levels of fructosamine and Hb A1 in subjects with a poor glycaemic control were significantly higher ($p < 0,05$) than those of diabetics with an acceptable glycaemic control, and these last ones, at the same time were higher than those of patients with a good glycaemic control. In the subgroup of insulin-dependent diabetics with a poor glycaemic control, the correlation between Hb A1 and fructosamine carried out in the third contact was very poor (0,41), which shows that the measurement of fructosamine in ID patients doesn't substitute, but rather supplements the measurement of Hb A1. However, in NID diabetics the correlation between the average of the three measurements of fructosamine and Hb A1 was excellent, in the same way that the correlation between the fructosamine measured the third day and the Hb A1 measured this very day, which shows that the glycaemic control of diabetic patients can be evaluated with measurements of Hb A1 or fructosamine.

MeSH: DIABETES MELLITUS, FRUCTOSAMINE, BLOOD GLUCOSE / análisis, GLYCOSYLATION.

INTRODUCCIÓN

La glicación o glicosilación no enzimática de proteínas, es una modificación postranscripcional que ha sido ampliamente estudiada, en la que la glucosa reacciona con las proteínas presentes en diferentes partes del organismo, provocando grandes efectos sobre la estructura de las mismas y modificando sus propiedades funcionales y biológicas¹.

Debido a que los pacientes diabéticos tienen un nivel elevado de glucosa en sangre, están severamente afectados por los procesos de glicación en comparación con los individuos saludables, por lo que en los últimos años se ha prestado gran interés a las glicosilaciones no enzimáticas de proteínas que ocurre en estos pacientes, ya que es uno de los mecanismos mediante los cuales la hiperglicemia conduce a daños irreversibles en diferentes tejidos y constituye la explicación bioquímica de varios procesos implicados en las complicaciones crónicas de estos pacientes^{2,5}.

El conocimiento de los procesos de glicosilación ha permitido comprender una vez más que para lograr que el paciente diabético pueda llevar una vida similar a la de los sujetos sanos y disminuir la gravedad de algunos efectos a largo plazo hay que luchar por conseguir un buen control glicémico, lo más cercano posible a lo normal y de ese modo aumentar la calidad de vida de este grupo poblacional. Por otra parte a posibilitado contar con métodos de laboratorio que permiten conocer con precisión y rapidez el grado de control metabólico de los diabéticos, como es la medición de la concentración de proteínas glicadas del suero, las que son conocidas genéricamente como Fructosaminas^{6,7}.

La glicación de las proteínas del suero en especial la albúmina, ha recibido gran atención y ha sido usada para la evaluación del control metabólico del paciente diabético. Su cuantificación depende del nivel de glicemia promedio a que están expuestas las proteínas del suero, pero a diferencia de la Hemoglobina glicada (Hb A1) la que es utilizada como memoria molecular a largo plazo (6-8 semanas), la medición de Fructosamina (albúmina glicada) refleja el control glicémico retrospectivo

a corto plazo entre 1 y 3 semanas. De ahí que su medición en años recientes se haya introducido dentro de las determinaciones empleadas para evaluar el control metabólico del paciente diabético^{8,12}.

También a diferencia de la cuantificación de Hemoglobina glicada realizada en nuestro medio, el cual es un procedimiento largo y difícil de realizar, la determinación de Fructosamina ofrece algunas ventajas como son la posibilidad de automatización, análisis rápido y de poco costo, y uso de materiales de calibración estables, le confiere gran utilidad clínica y complementaria para la evaluación del control metabólico de los pacientes diabéticos.

Este trabajo se propone, determinar el valor de la Fructosamina como parámetro de control glicémico correlacionando su valor con la medición de Hb A1 y establecer los límites de confianza para la concentración de Fructosamina que nos permitiera establecer un punto de corte que discriminara a los pacientes diabéticos con control aceptable de los diabéticos con mal control glicémico.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron a 113 pacientes diabéticos, que acudieron a la consulta especializada de Diabetes Mellitus del Hospital Clínico Quirúrgico Docente Provincial "Camilo Cienfuegos" de Sancti Spíritus. De ellos 37 eran Insulinodependientes (ID), 10 del sexo masculino y 27 del sexo femenino con edades entre 17 y 61 años y promedio de 38 años. Los No Insulinodependientes (NID) estaban constituidos por 76 pacientes, 31 del sexo femenino y 45 del masculino, con un rango de edades entre 16 y 82 años y un promedio de 51 años.

Ninguno de los pacientes estudiados padecía de enfermedades agudas o crónicas, que no fuera la diabetes ni se encontraban bajo tratamiento médico con medicamentos que pudieran afectar los resultados.

Todos los datos generales y de interés para la investigación fueron recogidos en una encuesta clínica realizada a cada paciente.

A todos los sujetos se les realizó una determinación inicial de Fructosamina^{13,14} (1^{er} valor) otra a los 15 días de la primera (2^{do} valor) y otra a los 21 días de la segunda medición (3^{er} valor). Conjuntamente con esta última medición de Fructosamina también se le determinó Hb A1¹⁵.

Como grupo control fue escogido a 42 sujetos supuestamente sanos con edades superiores a los 15 años, 12 del sexo masculino y 20 del sexo femenino, que acudieron al Banco de Sangre Provincial con la intención de donar sangre voluntariamente. A todos se les determinó Fructosamina y Hb A1.

Cada paciente fue agrupado por grupos clínicos en Insulinodependientes y No Insulinodependientes y de acuerdo al valor de Hemoglobina glicada en:¹⁶

Control glicémico aceptable: quienes mostraran valores de Hb A1 entre 8,01 y 9,9%.

Mal control glicémico: los diabéticos con Hb A1 ³10%.

Como el logro de concentraciones normales y estables de glicemia en un paciente diabético, reduce el riesgo de las complicaciones asociadas con la diabetes y los hace desde el punto de vista metabólico, comparables con sujetos sin diabetes, no decidimos estudiar a los pacientes con buen control metabólico, sino que nuestra atención se centró en los pacientes con control glicémico aceptable y con mal control.

Una vez agrupados, se les realizó análisis de correlación lineal de Pearson entre los valores de Fructosamina y Hb A1 y se determinó el intervalo de confianza para los valores de Fructosamina que dividiera a los diabéticos con control glicémico aceptable de los pacientes con mal control.

Todos los datos obtenidos fueron procesados en una minicomputadora IBM-PC, utilizando el paquete de Software, para análisis estadístico denominado SPSS. Se trabajó con un intervalo de confianza del 95% ($\alpha=0,05$). Los resultados se muestran en tablas.

RESULTADOS

En la tabla No. 1 se expresa los valores de cada una de las tres determinaciones de Fructosamina, así como el promedio de las tres determinaciones, y el valor de Hb A1 realizada el último día de exámenes.

Hubo diferencias altamente significativas entre los diabéticos ID y NID en cuanto a los parámetros de control glicémico. La Hb A1 y el promedio de las tres determinaciones de Fructosamina hallada en los pacientes Insulinodependientes fueron significativamente superiores ($p<0,05$) a la de los pacientes No Insulinodependientes.

Dentro del mismo grupo de pacientes ID y NID, el comportamiento metabólico es diferente. El 48,6% de los pacientes ID tenían un control metabólico aceptable y el otro 51,4% no aceptable, no así los diabéticos NID en los que la mayoría de los pacientes (72,4%) mostraron un control metabólico aceptable, mucho mejor que el 27,6%, con mal control glicémico.

Por otra parte los pacientes con mal control metabólico tenían valores de Hb A1 y de Fructosamina significativamente superior ($p<0,05$) a los sujetos con control metabólico aceptable y estos últimos a la vez mostraron niveles de Hb A1 y Fructosamina significativamente superiores a los que tenían un buen control metabólico, tanto en Insulinodependientes como No Insulinodependientes.

En la tabla No. 2 se muestran las correlaciones entre la Hb A1 y la Fructosamina como parámetros de control glicémico. Observe como, en los pacientes Insulinodependientes con control metabólico aceptable, tanto el promedio de las tres determinaciones de Fructosamina como la medición de Fructosamina realizada durante la última toma demuestra, se correlacionaron aceptablemente ($r>0,50$) con la determinación de Hb A1 realizada este último día. Sin embargo no ocurrió igual en el subgrupo con mal control metabólico. En este subgrupo la correlación entre la medición de Fructosamina realizada el mismo día (3^{era}) que la determinación de Hb A1 no fue aceptable (0,41). Por otra parte en los diabéticos NID con control glicémico aceptable y con mal control, los valores de Hb A1 mostraron excelente correlación ($>0,50$) con el promedio de las 3 determinaciones de Fructosamina y con la medición de Fructosamina medida el mismo día que la medición de Hb A1.

En la tabla No. 3 se puede apreciar el promedio de Fructosamina hallada en la totalidad de los pacientes con control glicémico aceptable ($2,27\pm 0,47$) y con mal control ($3,41\pm 0,61$) independientemente de su grupo clínico. Después de hallar el intervalo de confianza de cada uno de los subgrupos de control glicémico, se calculó el valor que delimita cada uno de estos intervalos de confianza. El valor de Fructosamina de 2,8 mmol/L separa a los pacientes diabéticos con control glicémico aceptable de los que tienen un mal control glicémico. Así que todo diabético con valores de Fructosamina inferiores o iguales a 2,8 mmol/L serán considerados como diabéticos con control glicémico aceptable; sin embargo las cifras superiores a 2,8 mmol/L se clasificarán como diabéticos descontrolados metabólicamente.

DISCUSIÓN

En los ID la reconocida labilidad del control glicémico y su dependencia de factores tales como: la dosis de insulina, dieta, actividad física etc., explica que los pacientes de este grupo sean más

inestables metabólicamente, y que alcancen valores de Hb A1 y de Fructosamina superior a los NID.

El promedio de las tres determinaciones de Fructosamina, nos informaron el control glicémico de un periodo de tiempo aproximado entre 6 y 8 semanas; marco que abarcó también, la determinación aislada de Hb A1. Por tanto era de esperar que ambos exámenes se correlacionaran positivamente como ocurrió. Sin embargo la pobre correlación existente entre la Fructosamina y la Hb A1 determinada en la tercera toma de muestra en los diabéticos ID con mal control metabólico indica, que la medición de Fructosamina determinada en el paciente diabético no es un procedimiento que complementa y no sustituye, a la determinación Hb A1 como parámetro de control glicémico en los pacientes ID. A conclusiones como esta llegaron también Winocour, y cols.¹⁷, después de revelar una pobre correlación entre la Hb A1 y la Fructosamina, recomendando a la Fructosamina como complemento de la medición de Hb A1 en la evaluación del control glicémico de diabéticos ID.

También Shleicher E¹⁸ y cols., sugieren que la Fructosamina no debe ser considerada como sustituto de la Hb A1 en la evaluación del control glicémico del diabético ID, sino que debe ser usada como arma complementaria.

La Hb A1 nos informa sobre el promedio de glicemia al cual han estado sometidos las pacientes diabéticos durante un periodo de tiempo relativamente largo. De modo, que como es un promedio del nivel de glicemia, no es un reflejo puntual, sino global del control glicémico y por tanto, un valor determinado puede ser reflejo de concentraciones bajas durante un tiempo, y altas durante otro tiempo, las que en su conjunto, podrían dar un control metabólico aceptable como promedio. Sin embargo la medición de Fructosamina realizada a intervalos de tiempo más cortos, nos informa sobre las fluctuaciones en su control glicémico que podrían coincidir con periodos de hiperglicemia, hipoglicemia o normoglicemia. Es decir haría como cortes informativos del control glicémico del paciente diabético pero a intervalos de tiempo más estrechos, de modo que estaríamos pendientes de las frecuentes oscilaciones del control metabólico que ocurren en la mayoría de los diabéticos ID.

El estudio retrospectivo de la calidad del control metabólico durante un periodo de tiempo prolongado (6-8 semanas) en los diabéticos ID, se logra con determinaciones de Hb A1, pero dado la mayor labilidad de estos pacientes, cualquier tendencia al descontrol en un periodo de tiempo menor (1-3 semanas), será "vigilada" por las determinaciones de Fructosamina. De esta forma ambas determinaciones se complementan, y se deben indicar a la par o indistintamente en dependencia a la valoración clínica del paciente por parte del médico, y de sus condiciones metabólicas precedentes.

El comportamiento más estable de los diabéticos NID se evidenció al lograrse buenas correlaciones entre el promedio de las 3 determinaciones de Fructosamina y la Hb A1, así como, entre la Fructosamina determinada en la tercera toma de muestra y la Hb A1 medida este mismo día, tanto en los pacientes con control metabólico aceptable, como con mal control metabólico. Esto sugiere que la Fructosamina como la Hb A1, pueden ser utilizadas indistintamente para evaluar el control metabólico en el diabético NID, aunque la necesidad de tomas de sangre más frecuentes para la medición de Fructosamina, por reflejar estados de hiperglicemia a corto plazo, justifica el uso de la Hb A1 como parámetro de control glicémico a no ser, que por necesidad de un seguimiento metabólico más estrecho, se haga necesario la determinación de Fructosamina, como podría ser el caso de un diabético NID descontrolado y en el que es imprescindible ver la respuesta al nuevo reajuste del tratamiento o a las nuevas condiciones de ejercicio, dieta, etc.

También es una ventaja para el médico contar con un punto de corte para los valores de Fructosamina que le brinda la posibilidad de clasificar al paciente diabético en dependencia de su control glicémico tanto, como valoración del paciente que se inicia en las consultas

especializadas de diabetes o como guía para el seguimiento y respuesta al tratamiento de las pacientes ya conocidos.

Las mediciones de Hb y de Fructosamina representan un índice integral de los niveles de glicemia a que han estado expuestas las proteínas del plasma en un periodo de tiempo antes de la determinación. Además estas determinaciones son independientes de la hora del día, comida o ejercicio físico previo, describen el control metabólico integral en una sola determinación y facilitan la evaluación inicial y seguimiento posterior del diabético; cualidades, todas, que hacen a la Hb A1 y a la Fructosamina parámetros aceptables para su uso clínico. En manos de un facultativo conocedor de sus ventajas y limitaciones constituye una herramienta importante en la evaluación del control glicémico del paciente diabético.

CONCLUSIONES

La Hb A1 y la Fructosamina sérica son parámetros bioquímicos que reflejan el grado de control glicémico retrospectivo, lo cual les confiere utilidad clínica en la evaluación del paciente diabético.

La determinación de Hb A1 y de Fructosamina ofrecen información diferente sobre el control glicémico del paciente diabético ID con mal control glicémico, por lo que ambas determinaciones deben ser realizadas para la valoración del estado metabólico de estos pacientes.

Tanto la medición de Hb A1 como la determinación de Fructosamina pueden ser utilizadas en la evaluación del control glicémico del paciente diabético NID, ya que aportan información similar.

Los pacientes diabéticos con valores de Fructosamina $\leq 2,8$ mmol/L tendrán un control glicémico aceptable, y los que tengan cifras $>2,8$ mmol/L se considerarán con mal control glicémico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Romay Ch, Pascual C. Glicosilaciones no enzimáticas de proteínas. Interferona y Biotecnología 1987; (4):213-220.
2. Sanguinetti SM, Schreier LE, Elbert A, Fasulo V, Ferrari N, Wikinski RL Detection of structural alterations in LDL isolated from type 2 diabetic patients: application of the fructosamine assay to evaluate the extent of LDL glycation. Atherosclerosis 1999; 143(1):213-215.
3. Farr AK, Braun RD, Cefalu WT, Bell Farrow AD, Wang ZQ, Hatchell DL Increased nonenzymatically glycosylated proteins in the vitreous humor of diabetic animals. Lab Anim Sci 1999; 49(1):58-61.
4. Dominguez C, Ruiz E, Gussinye M, Carrascosa A. Oxidative stress at onset and in early stages of types 1 diabetes in children and adolescents. Deabetes Care 1998; 21(10):1736-1742.
5. Aguirre F, Martin I, Grinspon D, Ruiz M, Hager A, De Paoli T, et al. Oxidative damage, plasma antioxidant capacity, and glucemic control in elderly NIDDM patients. Free Radic Biol Med 1998; 24(4): 580-585.
6. Armbrustex DA. Fructosamine. Structure analysis and clinical usefulness. Clin Chem. 1987; 33 (12):2153-2163.
7. Petitti DB, Contreras R, Dudl J. Randomized trial of fructosamine home monitoring in patients with diabetes. Eff Clin Pract. 2001; 4(1):18-23.
8. Couturier M, Amman H, Des Rosiers C, Comtois RM. Variable glycation of serum proteins in patients with diabetes mellitus. Clin Invest Med. 1997; 20(2):103-109.
9. Boland E, Monsod T, Delucia M, Brandt CA, Fernando S, Tamborlane WV. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose lessons learned from 3 day of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2001; 24(11):1858-1862.
10. Hom FG, Ettinger B, Lin MJ. Comparison of serum fructosamine vs. glycohemoglobin as measures of glycemic control in a large diabetic population. Acta Diabetol. 1998; 35(1): 48-51.
11. Rahlenbeck SI. Monitoring diabetic control in developing countries: a review of glycated hemoglobin and fructosamine assays. Trop Doct. 1998; 28(1):9-15.
12. Toljamo M, Hentinen M. Adherence to self-care and glycemic control among people with insulin-dependent diabetes mellitus. J Adv Nurs. 2001; 34(6):780-786.
13. Jonhson RN, Baker JR. The alkaline reducing activity of glycated serum proteins and its relevance's to diabetes mellitus. Clin Chem. 1986; 32:368-370.
14. Baker JR. Clinical usefullnes of estimation serum fructosmaine concentration screenig test for deabetes mellitus. Br Ned J. 1983; 287:863- 867.
15. Fluckiger R, Wimterhalter KH. In vitro synthesis of hemoglobin A1. FEBS Lett. 1976; 71:356
16. Licea M. Autocontrol de la Diabetes Mellitus. La Habana: Palacio de las Convenciones; 1986. p. 77.
17. Winocour PH, Bhatnagar D, Kalsi P, Hillier VF, Anderson DC. A comparison of diet measure of glycaemic and glycated blood proteins in insulin-dependent. Deabetes Mellitus. Clin Biochem. 1989; 22(6):457-461.
18. Shleicher E, Wieland OH. Proteins glycation: measurement and clinical relevance. J Clin Biochem. 1989; 9:577-578.

ANEXOS

Tabla No. 1. Parámetros bioquímicos de control glicémico en ID y NID durante todo el periodo de estudio.

Pacientes diabéticos	Control Glicémico.	Fructosamina			Promedio	Hb A1
		1 ^{era}	2 ^{da}	3 ^{era}		
ID	8,01-9,9% n=18 48,6%	2,47±0,52	2,31±0,49	2,54±0,53	2,44±0,52	9,16±0,67
	³ 10% n=19 51,4%	3,68±0,51	3,60±0,53	3,71±0,54	3,69±0,52	11,57±0,98
Total de ID	n=37 32,7%	3,01±0,84	3,11±0,88	3,11±0,86	3,07±0,81	10,39±1,49
NID	8,01-9,9% n=55 72,4%	2,23±0,43	2,19±0,46	2,24±0,43	2,22±0,44	8,51±0,51
	³ 10% n=21 27,6%	3,20±0,64	3,15±0,57	3,16±0,59	3,17±0,60	10,76±0,43
Total de NID	n=76 67,3%	2,48±0,68	2,50±0,69	2,47±0,63	2,48±0,64	9,14±1,21
Control	n=43				1,91±0,18	6,73±1,21

Tabla No. 2. Correlación de la Hb A1 con el promedio de las tres determinaciones de Fructosamina y con la Fructosamina determinada en la tercera ocasión.

Examen	Insulinodependientes.		No Insulinodependientes	
	Control glicémico		Control glicémico	
	Hb A1 8,01-9,9%	Hb A1 ³ 10%	Hb A1 8,01-9,9%	Hb A1 ³ 10%
Promedio de Fructosamina.	0,61	0,60	0,72	0,55
Fructosamina (3 ^{era})	0,68	0,41	0,72	0,56

Tabla No. 3. Parámetros bioquímicos de control glicémico de durante todo el periodo de estudio independientemente de su grupo clínico.

Pacientes diabéticos	Valor de Hb A1	Fructosamina			Promedio	Hb A1
		1 ^{era}	2 ^{da}	3 ^{era}		
Control aceptable	8,01-9,9% n=73 64,6%	2,25±0,45	2,27±0,45	2,29±0,44	2,27±0,46	8,70±0,65
Mal control	³ 10% n=40 35,4%	3,20±0,61	3,15±0,60	3,16±0,60	3,41±0,61	11,53±0,96