



RELACIÓN DE LOS NIVELES DE HBA1C (%) Y DE “FRUCTOSAMINA” (mg/dL) EN SUJETOS SALUDABLES Y DIABÉTICOS TIPO 1

M. Guerra³, A.L. Torres³, M. Alvarado², T. Bustamante³,
C. Del Lavallo³, D. Luján¹

¹Asociación Colombiana de Diabetes

²Departamento de Matemáticas

³Departamento de Bioquímica y Nutrición. Facultad de Ciencias.
Pontificia Universidad Javeriana, carrera 7 # 43-82, Bogotá, Colombia
mguerra@javeriana.edu.co

Resumen

Es importante determinar y monitorear el mantenimiento del control metabólico en los pacientes diabéticos. Dado que las concentraciones de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y de proteínas glicadas diferentes a la hemoglobina, conocidas colectivamente como “fructosamina”, son indicadores del aumento sostenido de la glicemia durante un período de tiempo, se decidió estudiar estos parámetros sanguíneos en un grupo de pacientes diabéticos tipo I en Bogotá, y compararlos con un grupo de individuos saludables. El grupo control estuvo conformado por 25 estudiantes saludables de la Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, DC, seleccionados al azar, y el experimental, por 25 pacientes diabéticos tipo I contactados a través de la Asociación Colombiana de Diabetes, con edades comprendidas entre 15 a 25 años. Con los datos obtenidos se realizaron análisis de regresión y análisis de correlación lineal múltiple. Los resultados mostraron correlación alta ($r=0,9$) entre HbA1c y “fructosamina”. Se encontró diferencias significantes ($p<0,05$) entre los controles y los pacientes para ambos parámetros. Los valores de HbA1c y de “fructosamina” fueron independientes de la concentración de glucosa sanguínea durante el estudio.

Palabras clave: diabetes, glicosilación no enzimática, HbA1c, “fructosamina”.

Abstract

It is important to ascertain and monitor maintenance of metabolic control in diabetic patients. Since an indication of increased glycemia over a period of time is the concentration of glycosylated hemoglobin (HbA1c) and that of non-hemoglobin glycosylated proteins collectively known as “fructosamine” we decided to study these two blood parameters in a group of diabetic Type I patients in Bogotá and compare them with those of a healthy group. The control group was 25 Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, DC, randomly selected healthy young students. The experimental group was 25 diabetic Type I patients contacted through the Colombian Diabetic Association, aged 15 to 25 years. Regression analysis and multiple lineal correlation analysis were performed on the data obtained. Results showed high correlation ($r=0,9$) between HbA1c and “fructosamine”. Significant differences ($p<0,05$) were found between control and patients for both parameters. Both HbA1c and “fructosamine” values were independent from blood glucose concentration along the 21 days period of the experiment.

Key words: diabetes, glycosilation non enzymatic, HbA1c, “fructosamine”.

INTRODUCCIÓN

La *diabetes Mellitus* (DM) es una de las condiciones metabólicas con mayor prevalencia en el mundo y causa importante de morbilidad y de mortalidad, por lo cual, es fundamental investigar métodos más sensibles que permitan su diagnóstico, pronóstico y tratamiento, con el fin de prevenir el surgimiento de secuelas tales como las angiopatías, nefropatías, retinopatías y complicaciones cardiovasculares (*American Diabetes Association: ADA*) 1998; Méndez, 2003). A su vez, desde el punto de vista terapéutico, en la DM, el objetivo fundamental es lograr normalizar la glicemia y evitar la instauración de complicaciones microvasculares y macrovasculares (Turner, 1998). Diversos autores han sugerido que un buen control del metabolismo glúcido se asocia con menor frecuencia a complicaciones microvasculares, lo cual condujo a cuestionarse cuál es la definición más acertada de un “buen control” (Díaz-Grávalo, *et al.*, 2006; American Diabetes Association: ADA, 2005; Coppo y Coppo, 1998).

Con el descubrimiento de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) se logró obtener un reflejo del comportamiento del metabolismo de los carbohidratos del diabético a largo plazo (aproximadamente 3-4 meses), considerándose como un parámetro complementario de la glicemia y de la glucosuria, puesto que éstos, reflejan la situación metabólica actual del individuo (Rahbar, 2005).

La glicosilación no enzimática de las proteínas denominada reacción de Maillard, y recientemente, glicación (por no requerir mediación de enzimas) y su relación con la DM, ha sido objeto de múltiples investigaciones. Esta reacción fue descubierta por el químico francés Louis-Camille Maillard en 1912 (Maillard, 1912) estudiando la pérdida de lisina (aminoácido esencial), en los

alimentos conservados cuando éstos eran ricos en proteínas y en glúcidos. Sin embargo, esta reacción no atrajo la atención a médicos y a investigadores clínicos hasta la década del setenta. Su relevancia fisiológica se puso de manifiesto a partir del descubrimiento de moléculas de hemoglobina glicosiladas en la sangre de individuos saludables y del aumento en su concentración en sujetos que padecen diabetes (Koenig, *et al.*, 1976).

Desde el punto de vista químico, la glicosilación se define como la reacción de grupos aminos primarios de aminoácidos, de péptidos y de proteínas (particularmente los de la cadena lateral de la lisina, arginina, histidina), con el grupo carbonilo de carbohidratos reductores (glucosa, fructosa, triosas y sus correspondientes derivados fosforilados) (Lyons y Jenkins, 1997). A través de este proceso ocurren tres etapas: inicialmente se origina en horas, la asociación reversible del carbohidrato con las proteínas, formando un compuesto denominado base de Schiff (reacción entre el grupo amino de la lisina con el grupo carbonilo de la glucosa). La estructura de éste, se reordena en días, hacia una forma más estable, denominada producto de Amadori (cetoamina o “fructosamina”). Éste, posteriormente, experimenta una serie de complejas transformaciones (rearranglos moleculares, que incluyen reacciones de deshidratación, condensación, oxidación, y ciclación) procesos que perduran semanas o meses, y que conducen a la formación de compuestos habitualmente coloreados y/o fluorescentes. En condiciones fisiológicas, el surgimiento de estos compuestos está determinado por la concentración de azúcares reductores y por el tiempo de exposición de la proteína a los mismos (vida media de la proteína). En proteínas de recambio rápido, el proceso de glicosilación no enzimática no supera, usualmente, las etapas iniciales (formación

de la base de Schiff y eventualmente del producto de Amadori), mientras que las de vida media-larga consiguen formar los productos de glicosilación avanzada (AGEs) (Wautier y Guillausseau, 1998; Méndez, 2003).

El mecanismo de glicación de la hemoglobina fue demostrado en 1966 por Holmquist y Schroeder; a su vez, en 1971 Trivelli *et al.*, observaron al realizar electroforesis de Hb en un diabético, cantidades anormales de una banda inusual. La hemoglobina glicosilada, conocida también, como Hb rápida, es una fracción de la HbA correspondiente a la entidad molecular N-(1-desoxifruktosil) hemoglobina, originada por la reacción entre la glucosa y el grupo amino N-terminal de la cadena β de la hemoglobina. Su fracción de sustancia o de masa en sangre, respecto a la hemoglobina, es directamente proporcional a la concentración de la glucosa y a la duración de la exposición de la hemoglobina a la glucosa.

En clínica, la medida de la fracción glicosilada de la hemoglobina (HbA1c), ha revolucionado el monitoreo y el estudio de pacientes diabéticos, proporcionando una estimación promedial de las glicemias en los 2-3 meses previos (Rahbar, 2005). La valoración de las proteínas plasmáticas glicosiladas ("fructosamina") se utiliza como herramienta para supervisar el control glicémico obtenido durante un período de tres semanas (Dronge, 2006). El término "fructosamina", nombre dado para 1-amino-1 deoxifruktosa, o también, isoglucosamina por Emil Fischer en 1986, quien fue el primero en sintetizarla, se refiere al estado de cetoamina de la unión glucosa-proteína.

La naturaleza de esta reacción, profusamente estudiada, con el objeto de dilucidar la naturaleza de la HbA1c, indujo a investi-

gar el efecto de hiperglicemias sostenidas sobre otras proteínas tales como, colágeno, cristalino, proteínas de membrana de los eritrocitos, LDL y HDL (Lyons y Jenkins, 1997). La albúmina, las inmunoglobulinas (G, M, A), α -1 antitripsina, α -2 macroglobulina, haptoglobina, transferrina y apoproteínas A-I y B₁₀₀, pueden ser glicosadas. Las cetoaminas formadas a partir de ellas constituyen un *pool* que recibe el nombre de "fructosamina" (Gugliucci, 2000).

Numerosos estudios se han realizado después del descubrimiento de la HbA1c, con el objeto de evidenciar de modo certero, el comportamiento de los carbohidratos del paciente diabético. Sin embargo, en la actualidad, con mayor frecuencia, se pone de manifiesto que la glicosilación de las proteínas puede ser utilizada como un control del paciente diabético en un periodo de dos semanas, lo cual puede ser comprobado mediante la valoración de glicemia en forma seriada en el mismo período de tiempo, lo que lleva a considerar, que la "fructosamina" podría ser un parámetro ventajoso en el análisis de la glicosilación total, lo cual, constituiría un indicador más sensible del estado del buen control metabólico del diabético junto con la HbA1c (Shield, 1994). Un individuo saludable tiene un nivel de HbA1c de alrededor del 5% y el diabético con buen control metabólico exhibe valores $\leq 7\%$ (Criterios de la Asociación Americana de Diabetes: ADA. 2005).

Actualmente, existe gran información que señala la factibilidad de aplazar, o aún, prevenir muchas de las complicaciones que suelen acompañar a la *diabetes mellitus*. Para lograrlo, es primordial normalizar la glicemia. Sin embargo, la determinación del control de la glicemia es difícil, porque no es posible su valoración constante en pacientes ambulatorios. Por ello, se ha buscado la medida substituta de la exposición glicémica, lo cual se ha logrado estable-

ciendo la valoración de productos sanguíneos glicosilados, como la HbA1c, la albúmina glicosilada y la “fructosamina”. Cada uno de ellos, se comporta de acuerdo con sus propias características cinéticas. Existen evidencias de que estos productos no reflejan la media simple, sino la media ponderada de la concentración previa de la glucosa plasmática durante un período aproximado de 100 días para HbA1c, 40 días en el de la albúmina glicosilada, y de 30 días en el de la “fructosamina” (Hoey, *et al.*, 2001). La HbA1c y la “fructosamina”, reflejan diferentes períodos de la situación metabólica en el diabético, por lo que, ambas se complementan, sin embargo, la “fructosamina” tiene la posibilidad de brindar información del estado glicémico a corto plazo (Jerntorp y Sundkinst, 1988).

La “fructosamina” ha sido considerada como una prueba alternativa a la HbA1c. Aunque la Asociación Americana de Diabetes (ADA) reconoce ambas pruebas, la “fructosamina” podría ser más efectiva en algunos casos del tratamiento de diabetes, como en diabetes gestacional, hemólisis o anomalías de los eritrocitos.

Con base en estas observaciones, se propuso como objetivo principal de esta investigación, la determinación de Hb A1c y de “fructosamina” en un grupo de diabéticos tipo 1, que viven a la altura de Bogotá, D.C. Colombia, y su comparación con un grupo control (sanos).

METODOLOGÍA

La muestra poblacional estuvo constituida por 50 jóvenes (25 diabéticos y 25 sanos), de condiciones socioeconómicas similares y en edades comprendidas entre 15 y 25 años (hombres y mujeres). El grupo experimental se seleccionó en la Sección de Consulta Externa de la Asociación Colombiana de Diabetes. Bogotá, D.C. Colombia, (pre-

via aprobación del Comité de Bioética); se les aplicó una encuesta en donde se indagó acerca de los antecedentes médicos, personales y familiares, y se constató, que cumplían con los criterios de inclusión (diagnóstico de diabetes menor de cinco años y sin signos de complicaciones de diabetes: retinopatía, nefropatía, alteraciones hematológicas y microculatorias). El grupo control, se seleccionó entre estudiantes de la Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, D.C. Colombia, y se les realizó una encuesta para indagar sobre los criterios de inclusión. A los dos grupos, se les comunicó acerca de las características e importancia del estudio, y se obtuvo su consentimiento por escrito, el cual, sigue las directrices establecidas por la Legislación Colombiana. Las condiciones preanalíticas fueron las recomendadas mundialmente. La muestra se obtuvo mediante venopunción directa con agujas múltiples, utilizando tubos secos y con anticoagulante EDTA a una concentración final de 1 mg/mL (Vacutainer®). La sangre se centrifugó a 3000 rpm durante 15 minutos para obtener suero.

La glicemia se realizó por la técnica de Trinder (Bayer, SA), la concentración porcentual de hemoglobina glicosilada (Craine, 1987), se obtuvo mediante el método de inhibición de la inmunoaglutinación de partículas de látex recubiertas con un anticuerpo monoclonal específico (Bayer, SA), la hemoglobina por el método de Cianometahemoglobina, en donde la Hb es oxidada a metahemoglobina por el ferrocianuro potásico, el cual, es convertido a cianometahemoglobina por el cianuro potásico. La “fructosamina” se valoró por el método de Baker y O’Connor (1987), en el cual, las proteínas glicadas séricas reducen las sales de tetrazolio (NBT) en medio alcalino, originando formazán, cuya velocidad de formación es proporcional a la concentración sérica de proteínas glicadas.

Con el fin de valorar retrospectivamente el control metabólico de los pacientes diabéticos, se analizaron seis glicemias basales en las tres semanas anteriores a la determinación de los parámetros estudiados (dos por semana). Al promedio de estos valores se les denominó “glicemias retrospectivas”. Al término de este periodo, se obtuvieron muestras de los dos grupos y se cuantificaron: glicemia, HbA1c y “fructosamina”.

Las valoraciones se realizaron en el laboratorio de la Especialización de Bioquímica Clínica de la Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, DC. Colombia, en instrumentos RA 50 y DCA 2000 (Bayer SA). El análisis estadístico comparativo empleado fue regresión y correlación lineal simple y múltiple.

RESULTADOS

En esta investigación se valoraron algunas proteínas indicadoras del buen control metabólico de la diabetes (HbA1c y “fructosamina”) en un grupo de diabéticos tipo 1, que viven a la altura de Bogotá, D.C. Colombia, y su confrontación con un grupo control (sanos).

En la tabla 1 y en la figura 1 se muestran la comparación de los promedios de glicemias, “fructosamina” y el porcentaje de HbA1c, los cuales están significativamente

te correlacionados, que se evidencia en su coeficiente de correlación, $r = 0,9$.

Estos resultados expresan una fuerte concordancia entre la glicemia media de los pacientes y el nivel de HbA1c y de “fructosamina”, reconfirmando lo que está previamente establecido a nivel mundial. Se constató además, que los pacientes con mayor variación en el rango de las glicemias exhiben incremento en las concentraciones de HbA1c y de “fructosamina”, lo cual refleja un control metabólico más pobre de la enfermedad y una correlación lineal positiva entre la “fructosamina” y los valores de glicemia y de HbA1c.

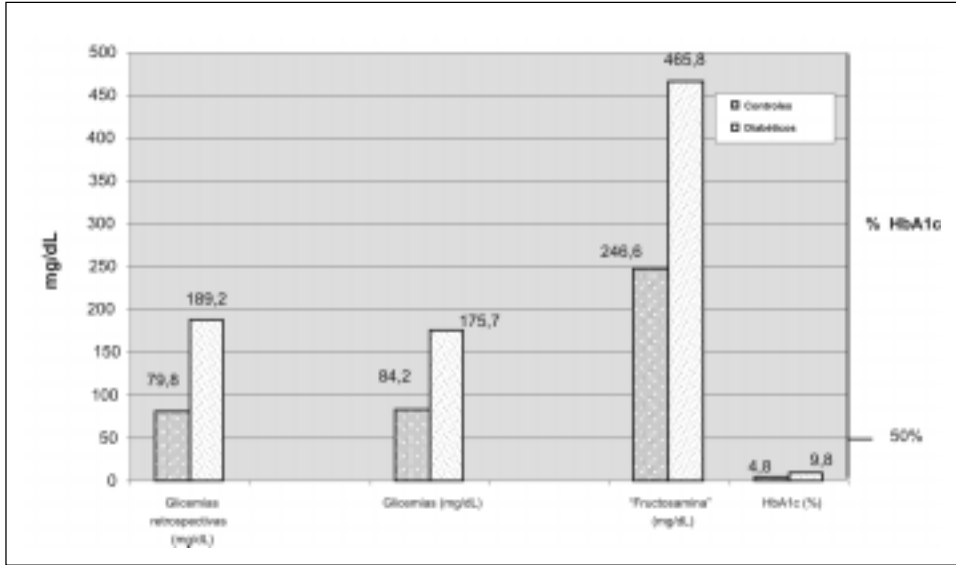
Los estudios realizados hasta el momento, ponen de manifiesto, que el proceso de glicación del hematíe y de otras proteínas, es directamente proporcional al tiempo medio de exposición de éstos a la glucosa, por lo que periodos cortos de hiperglicemia, no tendrían impacto significativo sobre los niveles de HbA1c ni en la “fructosamina”.

Los procesos de glicación de las proteínas fueron evidentes en los pacientes con diabetes juvenil en estudio, en donde se muestra una alta correlación ($r = 0,9$) entre HbA1c y “fructosamina”, la cual es directamente proporcional (figura 2), por tanto, son indicadores del buen control metabólico en este tipo de pacientes.

TABLA 1. Promedios y relación de las glicemias, de “fructosamina” (mg/dL) y de HbA1c (%) en sujetos saludables y diabéticos tipo 1. Bogotá, D.C. Colombia

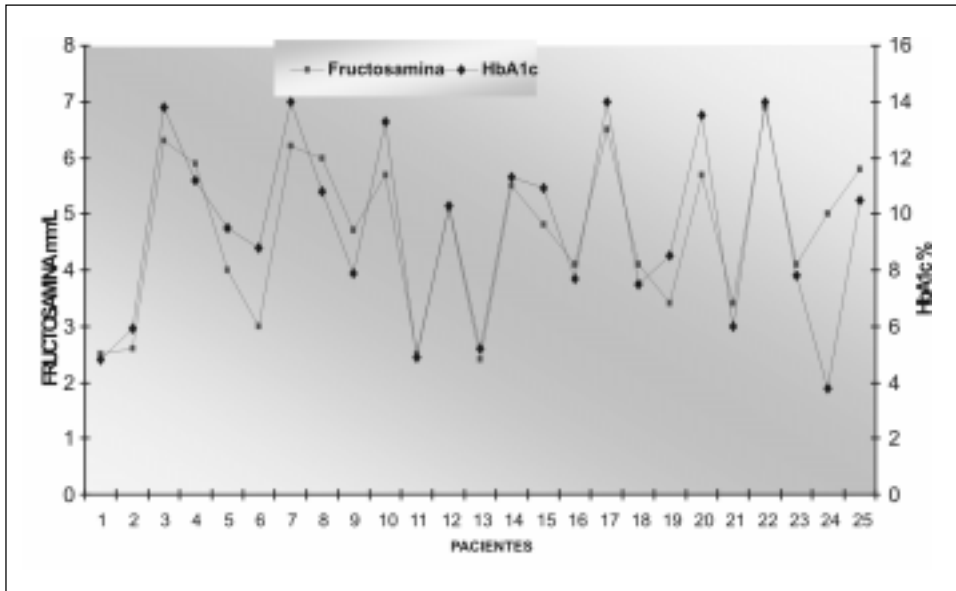
	Glicemias retrospectivas (mg/dL)	Glicemias (mg/dL)	“Fructosamina” (mg/dL)	HbA1c (%)
Controles	79,8	84,2	246,6	4,8
Diabéticos	189,2	175,7	465,8	9,8
C/D x 100	42,2	47,9	52,9	49,0

$R = 0,9$



r = 0,9
 p < 0,05

FIGURA 1. Promedios de glicemias, “fructosaminas” (mg/dL) y HbA1c (%) en sujetos saludables y diabéticos tipo 1. Bogotá, D.C. Colombia



r = 0,9

FIGURA 2. Correlación entre las concentraciones de “fructosamina” (mmol/L) y de HbA1c (%) en pacientes diabéticos tipo 1. Bogotá, D.C. Colombia.

Al comparar los valores promedio de cada una de las variables del grupo control con los de los diabéticos se pudo determinar que en todas ellas se presentan diferencias significativas ($p < 0,05$).

DISCUSIÓN

La *diabetes mellitus* ha sido causa de morbimortalidad muy importante y objeto de múltiples estudios, facilitando así, su diagnóstico, seguimiento y control. Las complicaciones de esta condición, pueden ser leves o prevenirse, realizando controles adecuados a los pacientes; así, se logra mejorar la calidad de vida, el pronóstico e incrementar la supervivencia (Selvin, *et al.*, 2004). Para lograrlo, es primordial normalizar la glicemia. Sin embargo, la determinación del control de este analito es difícil, porque no es posible valorar oportunamente su concentración en los pacientes ambulatorios. Por tanto, se ha buscado una medida substituta de la exposición glicémica (Méndez, 2003).

Las glicemias basales, realizadas en los laboratorios clínicos, sólo muestran sus concentraciones en periodos cortos, y cuando un paciente ayuna o hace su dieta recomendada horas o pocos días antes del control previo a la consulta médica, no reflejan la realidad de su estado clínico (Derr, *et al.*, 2003). Por ello, otras ayudas complementarias, como las proteínas glicadas, se convierten en herramienta útil en el control a mediano y largo plazo, porque permiten conocer el estado del paciente diabético con una sola dosificación, reflejando su estado metabólico en los últimos días. Al elevarse la concentración de la glicemia, el incremento de la glicosilación no enzimática de proteínas es proporcional, tanto de la concentración de la glucosa sanguínea, como del periodo de vida de las proteínas glicosiladas (González-Flecha, *et al.*, 2000; Sera- Blanco, *et al.*, 2001). Este comporta-

miento se evidenció en los pacientes estudiados.

La hiperglicemia, es considerada en la actualidad, como un factor causal clave, en el desarrollo de las complicaciones vasculares diabéticas, pudiendo ocasionar efectos deletéreos por múltiples vías. Este hecho fue claramente demostrado en el estudio "Diabetes Control and Complication Trial" (DCCT) para la microangiopatía, en el caso de la diabetes tipo 1, y corroborado por el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) publicado a fines de 1998, para la diabetes tipo 2. Estas investigaciones confirmaron lo que en clínica se ha sospechado por largo tiempo: la prevención de las complicaciones diabéticas requiere, por lo menos, del buen control de la glicemia.

Para evitar los efectos adversos consecuentes de la hiperglicemia sostenida, investigadores de diversas latitudes han planteado la instauración del buen control metabólico del paciente diabético (Criterios de la Asociación Americana de Diabetes: ADA), la cual recomienda que los niveles de HbA1c deben ser mantenidos $\leq 7,0\%$.

El estudio de las proteínas séricas glicadas es un parámetro muy adecuado para valorar el grado de compensación de un paciente diabético, ya que, permite distinguir entre individuos sanos y pacientes con buen control de la glicemia, de sujetos con regular o con pobre control (Cerdeña-Flores, *et al.*, 2002), y suministra, información útil, referente al valor medio de la glicemia dentro del tiempo que abarca la vida media de las proteínas (Rahbar, 2005). La Hb A1c funciona como una memoria de la glicemia e indica "el pasado glicémico" del paciente, durante el periodo de vida de los eritrocitos. La glicosilación de la hemoglobina, depende de la concentración de la glicemia, del tiempo en que ésta se mantiene, y de la

vida media del eritrocito (Derr, *et al.*, 2003). Como éstos son fácilmente permeables a la glucosa, el nivel de la HbA1c en una muestra de sangre, facilita la historia glicémica de los 120 días anteriores (vida media) (Monnier, *et al.*, 2005).

En el control del diabético, una sola muestra de sangre obtenida al azar y analizada para determinar la concentración de “fructosamina”, proporciona una valoración simple y fiable de la homeostasis de la glucosa en un periodo de tiempo corto (1-3 semanas), (Monnier, *et al.*, 2005); mientras que la Hb A1c, al formarse lenta y continuamente a lo largo de la vida del hematíe, representa un balance entre los diferentes hematíes, ofreciendo una medida integrada de las concentraciones séricas de glucosa que han interactuado con estos hematíes en un período de 3-4 meses, esto ha sido confirmado mediante la correlación con las concentraciones medias de glicemia obtenidas en forma seriada durante el mismo período de tiempo. El análisis del grado de control metabólico mediante la HbA1c entre los pacientes con DM, confirma que ésta, resulta ser un índice de control metabólico en esta población, ya que refleja el estado glicémico en un período prolongado, y puede conducir a prevenir los efectos deletéreos de la hiperglicemia sostenida (Shield, 1994; Rahbar, 2005). Los procesos de glicosilación de las proteínas fueron evidentes en los pacientes con diabetes juvenil en estudio, en donde se muestra, una alta correlación ($r = 0,9$) entre HbA1c y “fructosamina”, la cual es directamente proporcional, por tanto, son indicadores del control metabólico en este tipo de pacientes.

En un estudio realizado por Baker, y O'Connor (1987) se compararon las concentraciones de “fructosamina” con otras variables del equilibrio glicémico, encontrándose una variación significativa con la glicemia y con la HbA1c. (Romay-Penabad,

1997). El comportamiento de la “fructosamina”, HbA1c y glicemia retrospectivamente en los diabéticos estudiados, es similar al observado por Aebi, O. CH., en la División de Endocrinología y Metabolismo en Quebec, Canadá (1995); análogamente, publicaciones efectuadas por Najah, M. *et al.* en 1992, describieron resultados análogos a los observados en este estudio; por tanto, la “fructosamina” y la HbA1c son un índice de control glicémico en diabéticos, puesto que reflejan retrospectivamente, las glicemias obtenidas durante 1-3 semanas y de 3-4 meses anteriores, respectivamente, a su determinación (Aebi-O, 1995; Gottschiling y Pusch, 1990).

CONCLUSIONES

Se demostró que existe una alta correlación entre las concentraciones de HbA1c y de “fructosamina”. Por consiguiente, ambas valoraciones podrían utilizarse como indicadores de control metabólico en pacientes con diabetes, ya que reflejan las concentraciones de la glucosa sanguínea en las semanas anteriores y son independientes de la concentración de la glicemia en un momento dado.

Las diferencias significativas encontradas al confrontar los valores promedio de cada una de las variables del grupo control con los de los diabéticos, son similares a los reportados por otros investigadores, demostrándose así, que han ocurrido procesos de glicación en los pacientes diabéticos del presente estudio.

LITERATURA CITADA

AEBI-O, C.H. 1995. Fructosamine measurements in the adolescent with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 18: 12.

American Diabetes Association: clinical practice recommendations. (ADS).

2000. *Diabetes Care* 23: (Suppl I) S1-S116.
- American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes. 2005. *Diabetes Care* 28 (Suppl 1): S4-36.
- American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Position Statement. 2005. *Diabetes Care* 28 (Suppl 1): S37-S42.
- American Diabetes Association. Consensus Development Conference on the Diagnosis of Coronary Heart Disease in People with Diabetes. 1998. *Diabetes Care* 21: 1551-55.
- BAKER R.J., METCALF A.P., JOHNSON N.R., NEWMAN D. and RIETZ P. 1985. Use of protein-based standards in automated colorimetric determinations of fructosamine in serum. *Clin Chem*; 31: 1550-1554.
- BAKER J.R., O'CONNOR J.P. 1987. Effects of Various Serum Proteins on Quantification of Fructosamine. *Clin Chem* 33:2153-63.
- BROWNEE M. 1990. Advanced products of non-enzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. In: RIFKIN HPDJ ed. *Diabetes mellitus: theory and practice*, Elsevier, New York, 279-91.
- Canadian Diabetes Association (CDA). 2003. Clinical Practice Guidelines Expert Committee.
- CRAINE J.E. 1987. *Latex agglutination immunoassays*. American Laboratory: 34.
- Cerda-Flores R.M., Rojas-Alvarado M.A., Dávila-Rodríguez M.I., González-Quiroga G., Cortés-Gutiérrez E.L., Leal-Garza CH. 2002. *Control metabólico de 93 pacientes con diabetes mellitus tipo 2: estudio de serie de casos*. Centro de Investigación Biomédica del Noroeste, Instituto Mexicano del Seguro Social. Escuela de Enfermería. Universidad Autónoma de Nuevo León.
- Coppo J.A., Coppo N.B. 1998. "Memoria molecular de cetoaminas plasmáticas y hemoglobinas glicosiladas para indagar el estado del metabolismo hidrocarbonado", *Rev. Ciencia y Tecnología* 1:1.
- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Revisada por la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000.
- DERR R., GARRETT E., STACY G.A., SAUDEK C.D. 2003. *Am Diabetes Assoc.* 2003. *Is HbA1c affected by glycemic instability?* *Diabetes Care* 26: 2728-2733.
- Díaz-Grávalos G.J., Palmeiro-Fernández G., Casado Górriz I., Arandia-García M., Portuburu M.M., Vázquez-Fernández L. 2006. The *Diabetes Mellitus* Metabolic Check-up Objectives Met in the Rural Area of Ourense, Spain *Rev Esp Salud Pública*. 80: 1: 67-75.
- DRONGE A. 2006. Diabetes Control Benefits Surgery. *Archives of Surgery* 141: 375-380.
- European Diabetes Policy Group (EDPG). 1999. A desktop guide to type 1 (insulin-dependent) *diabetes mellitus*. *Diabetic Medicine* 16: 253-266.
- GEDAPS (Grupo de Estudio de la diabetes en atención primaria de salud). 2004. *Guía de recomendaciones para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en atención primaria*, 4ª edición, Elsevier, Madrid.

- GOLDSTEIN D.E., LITTLE R.R., LORENZ R.A., MALONE J.I., NATHAN D., PETERSON C.M. 1995. Tests of glycemia in diabetes (Technical Review). *Diabetes Care* 18: 896-909.
- GUGLIUCCI A. 2000. Glicación de proteínas: rol protagónico de la hiperglicemia en las complicaciones crónicas de la *diabetes mellitus* *Rev Med Uruguay* 16: 58-75.
- González-Flecha F.L., Castello P.R., Gagliardino J.J., Rossi J.P. 2000. "La glicación de las proteínas y su participación en enfermedades humanas", *Rev. Ciencia Hoy*, 10: 58.
- Gottschiling H.D., Pusch H. 1990. Evaluation of metabolic control in type I (insulin-dependent) diabetic patients by estimation of serum fructosamine. *Exp Clin Endocrinol* 90 (1): 129-36.
- Higgins, T. 2006. Glycated hemoglobin assays for the assessment of diabetic control. Boulder Medical Center.
- Hoey H, et al. 2001. Good metabolic control is associated with better quality of life in 2.101 adolescents with type 1 diabetes I. *Diabetes Care* 24: 1923-1928.
- JERNTORP P., SUNDKINST G. 1988. Clinical utility of fructosamine in diabetes mellitus compared with hemoglobin A1C. *Clin Chim Acta* 175: 135-42.
- KOENIG R.J., PETERSON C.M., JONES R.L., SAUDEK C., LEHRMAN M., CERAMI A. 1976. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1C in *diabetes mellitus*. *N. Engl J. Med*, 295: 417-20.
- LYONS T., JENKINS A. 1997. Lipoprotein glycation and its metabolic consequences. *Curr Opin Lipidol*. 8: 174-80.
- LONDOÑO DE LA CUESTA J.L., ALVARADO E.J., CASAS J.V., ROSELLI D.A. 1993. *Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud resolución 008430*, Ministerio de Salud, Dirección de Desarrollo Científico y Tecnológico, Santa Fe de Bogotá, D.C.
- MAILLARD L.C. 1912. Condensation des acides aminés sur les sucres; formation de melanoidines par voie méthodique. *CR Acad Sci Paris* 154: 66-8.
- MÉNDEZ J.A. 2003. "Productos finales de glicación avanzada y complicaciones crónicas de la *diabetes mellitus*", *Gac Méd Mex*, 139: 1.
- Monnier V., David S., Genuth S. 2005. Glycation Products as Markers and Predictors of the Progression of Diabetic Complications. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1043: 567-581.
- Muñoz Rodríguez E., Bonne Jiménez O., Abreu Díaz M. 1997. "Utilidad de la "fructosamina" sérica en pacientes diabéticos", *Rev Cub Med Mil*, 26: 75-79.
- PETER A., DAVIDSON M., SCHEIRGERD D. 1996. *Clinical approach for the diagnosis of diabetes mellitus an analysis using glycosylated hemoglobin levels*. *Java* 276: 15.
- Rahbar, S. 2005. The Discovery of Glycated Hemoglobin a Major Event in the Study of Nonenzymatic Chemistry in Biological Systems. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1043: 9-19.
- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 2000. *Diabetes Care* 23 (Suppl I): S4-S19.
- Romay-Penabad, C.H. 1997. "Fructosamina": su evaluación y utilidad

- clínica. *Rev. Cubana Endocrino* 8 (2): 165-170.
- Screening for Diabetes. Clinical Practice Recommendations. 2001. *Diabetes Care* 24 (Suppl 1):S21-S24.
- Selvin E., Marinopoulos S., Berkenblit G., Tejal R., Brancati F., Powe N., Golden S. 2004. Meta-Analysis: Glycosylated Hemoglobin and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med.* 141: 421-431.
- Sera-Blanco R.A., García-Díaz M., Moreira-Cabrera R. 2001. "Glicación de proteínas como elemento esencial en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus", *Revista de Ciencias Médicas.* La Habana 7: 2.
- SHIELD J.P. 1994. Fructosamine and glycated haemoglobin in the assessment of longer glycemic control in diabetes. *Archive disease children.* N° 71.
- SINGH R., BAIDEN A., MORI T., BEILIN L. 2001. *Diabetologia: Advanced glycation end products: a review.* 44: 126-146.
- Tests of Glycemia in Diabetes. Clinical Practice Recommendations. 2001. *Diabetes Care* 24 (Suppl 1): S80-S83.
- TAKAGI Y., KASHIWAGI A., TANAKA Y., ASAHINA T., KIKKAWA RYS. 1995. Significance of fructose-induced protein oxidation and formation of advanced glycation end product. *J Diabetes Complications* 9: 87-91.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of Diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. 1993. *The New England Journal of Medicine* 329: 14.
- TRIVELLI L.A., RANNEY H.N., LAI H. 1971. Hemoglobin component in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 284: 355-57.
- TURNER R.C. (1998). The U.K. Prospective Diabetes Study: A review. *Diabetes Care*, 21(Suppl 3): C35-C38.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight Blood Pressure Control and Risk of Macrovascular and Microvascular complication in Type 2 Diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998. 317: 703-12.
- WAUTIER J.L., GUILLAUSSEAU P.J. 1998. Diabetes, advanced glycation end products and vascular disease. *Vasc Med* 3: 131-137.

Recibido: 27-09-2006

Aprobado: 15-04-2007

