

302827



UNIVERSIDAD MOTOLINIA A.C. <sup>19</sup>

ESCUELA DE QUIMICA <sup>2ej</sup>

CON ESTUDIOS INCORPORADOS A LA U. N. A. M.

UTILIDAD DE LA DETERMINACION DE FRUCTOSAMINA  
EN UNA POBLACION ADULTA  
CON DIABETES MELLITUS DESCOMPENSADA

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

P R E S E N T A :

**MONICA IDALIA VAZQUEZ MORALES**

MEXICO, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio del Hospital General Centro Médico " La Raza " del Instituto Mexicano del Seguro Social, bajo la dirección del Dr. Pedro García Ramírez.

Gracias a DIOS por permitirme culminar una etapa importante en mi vida, iluminando siempre el camino que he de seguir.

Por colocarme en el seno de una familia maravillosa.

MADRE MIA por el amor que me has prodigado en todos estos años, por estar siempre junto a mí para impulsarme, corregirme y ayudarme a salir adelante.

Por ser ejemplo de mujer, el cual he tratado de imitar y que ha germinado en lo que ahora soy.

Por ser para mí el más claro ejemplo de AMOR.

PAPA por ser el soporte de lo mejor que tengo en la vida, mi familia.

Por el amor incondicional que me has prodigado; por ser, en fin, un padre MARAVILLOSO.

DIANA por todo el cariño, comprensión  
y apoyo de toda mi vida.

A mis tías Mimi, Villita, Yella por  
el cariño y ternura que me han brinda  
do siempre.

A mis primos Rafael, Mauricio, Laura  
por compartir conmigo momentos mara-  
villosos y por mantenernos siempre  
juntos.

A mi prima Magda con cariño

A mis padrinos Filiberto (q.e.p.d.)  
y Estela junto con mis primos Ana  
Estela, Carlos, Alberto, Leticia,  
Carmela, Manuel por todo su cariño.

A mi abuelito por su cariño y compañía

A mi tía abuela Consuelo con cariño

A mi tío Luis por el cariño y oportunidad brindada, sin la cual no hubiera sido posible realizar este trabajo.

Al personal del Laboratorio del Hospital General " La Raza " con especial agradecimiento al Dr. Pedro García, Q.F.B. Olga Orozco, Dra. Guadalupe G. Elorriaga, Dr. Ricardo Barreiro por su apoyo y confianza para la realización de este trabajo.

A la Universidad Motolinía por mi formación profesional y a la M.J.S. María Piña por su comprensión

A mis profesores :

Dr. Benjamin Noguera

M. en C. Ricardo Alejandre

Q.F.B. Angélica Lopez

por su guía y paciencia en la elaboración de este trabajo.

A mis amigas Silvia, Claudia, Tere  
por los años pasados impulsándonos y  
acompañándonos.

Sea para todos ustedes este trabajo  
que me han ayudado a realizar

GRACIAS

## INDICE

Capítulo I	INTRODUCCION	
1.1.	Planteamiento del Problema	1
1.2.	Objetivos	3
1.3.	Hipótesis	3
Capítulo II	ANTECEDENTES	
2.1.	La Diabetes mellitus	4
2.2.	Etiología de la Diabetes mellitus	9
2.3.	Importancia de la diabetes mellitus	12
2.4.	Diagnóstico de la Diabetes mellitus	14
2.5.	Métodos para la cuantificación de Glucosa	15
2.6.	Glicosilación de Proteínas	17
2.7.	Métodos para la determinación de Fructosamina	19
Capítulo III	PARTE EXPERIMENTAL	
3.1.	Diagrama general	22
3.2.	Material, reactivos y equipo	23
3.2.1.	Material biológico	23
3.2.2.	Material de Laboratorio	23
3.2.3.	Reactivos	23
3.2.4.	Equipo	23
3.3.	Selección de Muestras	23
3.3.1.	Universo de Trabajo	23
3.3.2.	Criterios de Inclusión	23
3.3.3.	Criterios de no Inclusión	24
3.3.4.	Criterios de Exclusión	24
3.4.	Metodología	24
3.4.1.	Fructosamina	24
3.4.2.	Glucosa sanguínea	24
3.4.3.	Bilirrubina sérica	25

3.4.4. Proteínas totales	26
3.4.5. Albúmina	26
3.4.6. Hemoglobina glicosilada	26
3.5. Análisis estadístico	27

**Capítulo IV RESULTADOS Y DISCUSION**

4.1. Resultados	28
4.2. Análisis estadístico	39
4.3. Discusión	40

**Capítulo V CONCLUSIONES**

5.1. Conclusiones	43
5.2. Bibliografía	44

## CAPITULO I

## INTRODUCCION

### 1.1. Planteamiento del Problema

La diabetes mellitus es una enfermedad que constituye un serio problema de salud en nuestro país, debido a que afecta a una gran cantidad de personas en edad productiva y cuando no se controla, provoca modificaciones tanto en la calidad como en la esperanza de vida de las personas que la padecen debido, entre otras cosas, a las complicaciones a nivel vascular y nervioso que la enfermedad ocasiona. ( 6 )

Dada la gran importancia que representa dicha enfermedad en nuestro país, se han desarrollado muchos métodos para el control y diagnóstico de la enfermedad; estos métodos se basan principalmente en la cuantificación de la glucosa sanguínea, la cual proporciona solo una información limitada y parcial del metabolismo del carbohidrato y tiene la desventaja de que el paciente sea puncionado frecuentemente. ( 1, 3, 4 )

En nuestro país, debido a las costumbres de vida, principalmente en cuanto a lo que respecta a la alimentación, se le dificulta al clínico el buen control de la enfermedad y por ello se ha vuelto común la presencia de pacientes diabéticos descompensados. Como consecuencia, ha surgido la necesidad de desarrollar técnicas que proporcionen una información más fidedigna del metabolismo y comportamiento del paciente en los 15 - 30 días previos al momento de la toma. Dentro de dichas técnicas se ha destacado la determinación de la hemoglobina glicosilada y fructosamina. La aparición comercial de la fructosamina es más reciente que la de la hemoglobina glicosilada, sin embargo, la metodología de la primera es más sencilla que la segunda, pero no por ello menos adecuada.

En la actualidad y dado que la infraestructura para la determinación de la hemoglobina glicosilada es más elaborada y cara, se buscan metodologías más sencillas con menos costos, pero que presenten igual

o mejor calidad en los resultados; es por ello que el presente trabajo tratará de presentar la determinación de fructosamina como una alternativa más para el control del paciente diabético. ( 23 )

### 1.2. Objetivos

- a) Evaluar la utilidad de la determinación de la fructosamina en pacientes insulino-dependientes y no insulino-dependientes.
- b) Comparar la utilidad de la determinación de la fructosamina con respecto de la glicemia en el control de la diabetes mellitus.
- c) Establecer como prueba de rutina la cuantificación de fructosamina para el control de la población adulta con diabetes mellitus descompensada.

### 1.3. Hipótesis

- a) Hipótesis Nula.- La determinación de los niveles de fructosamina en pacientes diabéticos es indiferente para el control metabólico de éstos por parte del clínico.
- b) Hipótesis Alterna.- La determinación de los niveles de fructosamina en pacientes diabéticos es de utilidad para el control de su metabolismo por parte del clínico.

nivel de significancia  $\alpha \leq 0.05$   
criterio de aceptación de hipótesis alterna  $t \leq 0.05$ .

## CAPITULO II

## ANTECEDENTES

## 2.1. La Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es un síndrome que incluye a un grupo de enfermedades sistémicas, crónicas que afectan al metabolismo de carbohidratos. Está caracterizado por un hiperglicemia; se debe a un deterioro de la secreción y/o de la efectividad de la insulina y se asocia a un riesgo de cetoacidosis diabética o coma hiperglicémico hiperosmolar no cetótico y a un grupo de complicaciones tardías entre las que se encuentran la retinopatía, nefropatía, la arteropatía aterosclerótica periférica y coronaria y la neuropatía del sistema autónomo y periférico. ( 10, 18 )

Las alteraciones metabólicas de la diabetes mellitus son complejas, con relaciones mutuas y se pueden agrupar como sigue:

## a) Aumento de la formación de glucosa.-

- En la deficiencia relativa o absoluta de insulina, se reduce la actividad de la glucocinasa hepática, mientras que aumenta la glucosa-6-fosfatasa. El efecto global es una menor formación de glucógeno, y mayor producción de glucosa libre a partir de glucosa-6-fosfato.
- Síntesis por inversión del ciclo de la glucólisis. La síntesis se debe a una mayor actividad de la fructosa-1,6-difosfatasa en el hígado.

El resultado global de ambas situaciones es que el hígado sigue produciendo glucosa libre aún cuando exista ya una hiperglicemia pronunciada. ( 15 )

## b) Mayor catabolismo de grasas; disminución de la lipogénesis.-

La síntesis de una molécula de glucosa a partir de dos moléculas de piruvato requiere cuatro átomos de hidrógeno. Estos provienen del catabolismo de ácidos grasos de cadena larga, que tiene como resultado la aparición de una molécula de acetyl-CoA. En la diabetes, -

disminuye importantemente la función del fosfogluconato; en consecuencia, ya no hay NADP para la síntesis hepática de ácidos grasos. La acetil-CoA que se acumula produce carboxilación del piruvato, para dar oxalacetato. Sin embargo, como la CoA de acilo graso inhibe la sintetasa de citrato, el oxalacetato y la acetil-CoA no pueden entrar al ciclo de Krebs; el oxalacetato vuelve a utilizarse en la gluconeogénesis, y el ciclo del ácido tricarbóxico prácticamente ya no funciona en el hígado. ( 15 )

Otro obstáculo para la lipogénesis es que no se dispone de alfa-glicerofosfato que pueda unirse a los ácidos grasos para formar triglicéridos. Además, en forma independiente, la hormona de crecimiento y los esteroides corticosuprarrenales aceleran la lipólisis de la grasa almacenada. El resultado global es una mayor movilización de ácidos grasos libres, que pasan al hígado, donde se metabolizan para suministrar energía a los hepatocitos que ya no la obtienen del ciclo de Krebs, y  $H^+$  para la gluconeogénesis a partir del piruvato. ( Fig. 1, 2 ) ( 15 )

#### c) Catabolismo de las proteínas.-

El carbono de los ácidos grasos no puede aprovecharse para la gluconeogénesis por inversión del ciclo de glucólisis. El carbono necesario debe provenir de aminoácidos. Por lo tanto, disminuye o cesa por completo la incorporación de aminoácidos a proteínas, y se observa mayor catabolismo de las proteínas existentes. Todo esto significa aumento de los aminoácidos en sangre, mayor desaminación de los mismo en el hígado, elevación del nitrógeno no proteínico en la orina, y equilibrio nitrogenado negativo. ( 15 )

#### d) Cetoacidosis.-

En el hígado, la acetoacetil-CoA acumulada a partir del catabolismo de ácidos grasos, se desacila para dar ácido acetoacético. La cadena de reacciones enzimáticas en el hígado reduce el ácido acetoacético a ácido beta-hidroxi-butírico, hasta que se establece un equilibrio entre estos dos ácidos. Normalmente, el acetoacetato y el  $\beta$

cido beta-hidroxi-butírico son metabolizados por el músculo y otros tejidos, pero existe un límite a la cantidad que puede utilizarse - de esta manera. Pero si la gluconeogénesis es mayor, aparece cetosis, proporcional a la cantidad de glucosa sintetizada y de ácidos grasos catabolizados. ( Fig. 3 ) ( 15 )

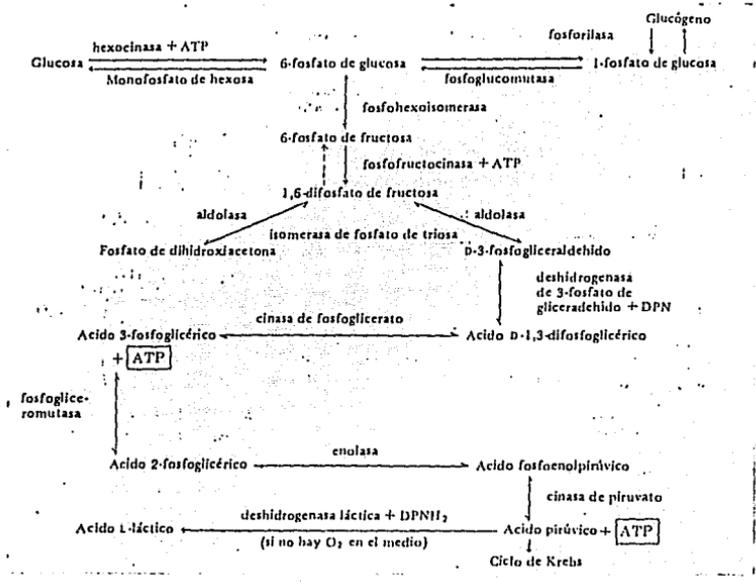


Fig. 1 Glucólisis ( Vía de Embden-Meyerhof )

FALLA DE ORIGEN

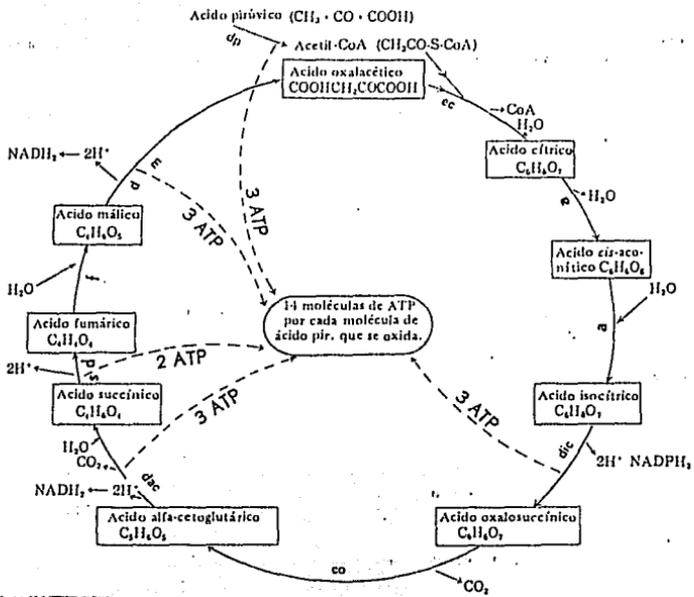


Fig. 2 Ciclo de Krebs

Enzimas que participan:

dp = descarboxilasa pirúvica

ec = enzima condensadora

a = aconitasa

dic = deshidrogenasa isocítrica

co = carboxilasa oxalosuccínica

dac = deshidrogenasa alfa-cetoglutarica

ds = deshidrogenasa succínica

f = fumarasa

dm = deshidrogenasa málica

FALLA DE ORIGEN

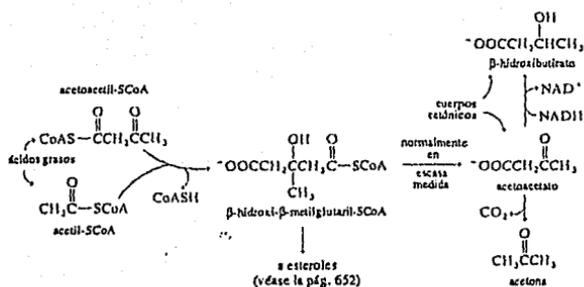


Fig. 3 Formación de cuerpos cetónicos

FALLA DE ORIGEN

## 2.2. Etiología de la Diabetes mellitus

La diabetes mellitus tiene un origen genético, ambiental y patogénico diverso.

- a) Factores genéticos.- El hecho de que la enfermedad presente una marcada agregación familiar no demuestra, evidentemente, casí nada en relación a la herencia.

La dificultad para establecer un patrón hereditario de la diabetes estriba en varias razones: de una parte, la posibilidad de que la enfermedad haga su aparición en cualquier momento de la vida, de otra, el hecho de que no existan "marcadores genéticos" que permitan la predicción de la enfermedad, y finalmente el hecho de que estemos frente a un síndrome y no ante una entidad única. Se han sugerido diferentes patrones de herencia, fundamentalmente la autosómica dominante con penetración incompleta y la poligénica. ( 10 )

La heterogeneidad de la diabetes viene avalada por los estudios en gemelos homocigotos, cuando se tiene en cuenta la edad de aparición de la enfermedad o, lo que es lo mismo, el tipo de diabetes que padecen. Así, la concordancia para la diabetes tipo II es del 92% y en cambio alcanza escasamente el 50% para la tipo I. Por otra parte, en la diabetes tipo II es mucho más frecuente el hallazgo de antecedentes de la enfermedad entre sus antecesores, mientras que en la de tipo I a menudo no se encuentran.

Los riesgos genéticos basados en las observaciones demuestran que la probabilidad de que el padre o la madre transmitan la enfermedad a un hijo es, aunque por encima de lo normal, relativamente pequeña, en especial si no existen otros antecedentes familiares. ( 10 )

Además de las diferencias clínicas y hereditarias, el estudio de los antígenos de histocompatibilidad ha constituido un argumento de peso en favor de la heterogeneidad de la diabetes. Los antígenos HLA (human lymphocytic antigens) constituyen el principal sistema -

que determina genéticamente la compatibilidad histica en el hombre. Están localizados en el brazo corto del cromosma 6 y se ha demostrado una asociación clara entre determinadas dotaciones y algunas enfermedades hereditarias de base autoinmune. Así, en la diabetes mellitus insulino-dependiente son mucho más frecuentes que en la población general algunos antígenos como B8 y B15 y Dw3 y Dw4, mientras que otros como Dw2 los poseen muy raramente las personas afectas de esta enfermedad. ( 10 )

No se ha encontrado ninguna relación entre HLA y diabetes tipo II a pesar de su indiscutible carácter hereditario. En la diabetes tipo I, por tanto, lo que se hereda fundamentalmente es una determinada capacidad de respuesta inmunitaria, que hace al individuo más susceptible a la enfermedad. ( 10 )

Recientemente se ha relacionado la herencia de la diabetes tipo II con alteraciones estructurales del gen de la insulina (situado en el cromosoma 11). Así Nerup y Owerback han encontrado una asociación positiva entre la diabetes tipo II y cierto polimorfismo del gen de la insulina. ( 10 )

- b) Factores inmunológicos.- La demostración de fenómenos autoinmunitarios ha sido un hallazgo exclusivo de la diabetes juvenil o tipo I. Así se ha comprobado:
- en las autopsias de estos pacientes que fallecían poco después del diagnóstico se encontraban infiltrados linfocitarios a nivel de los islotes pancreáticos.
  - en el suero de los diabéticos juveniles de diagnóstico reciente se identifican con gran frecuencia títulos elevados de anticuerpos antiislotes pancreáticos (ICA = islet cells antibodies) que van decreciendo paulatinamente con el tiempo.
  - en este tipo de pacientes se evidencian fenómenos de autoinmunidad celular como se comprueba por el TTL (test de transformación linfoblástica) y por el TML (test de migración linfocitaria)
  - la diabetes juvenil se asocia con mayor frecuencia que la debida

al azar de otras enfermedades de etiología autoinmunitaria como la enfermedad de Addison o en la enfermedad de Graves.

- en el suero de pacientes afectos de diabetes juvenil es más frecuente encontrar otros anticuerpos órgano-específicos que en la población en general. ( 10 )

Los ICA fueron identificados en 1974 y posteriormente se descubrieron los ICA-CF (anticuerpos anti-islole fijadores de complemento) - que constituyen un marcador más sensible de lesión de la célula beta. Los ICA se encuentran en la sangre periférica de cerca del 90% de pacientes diabéticos tipo I de diagnóstico reciente, aunque su título, en general, desciende a medida que transcurre el tiempo, de modo que 5 años después del diagnóstico, un 10% escaso de pacientes tiene títulos significativos. ( 10 )

c) Virus.- La hipótesis de que la diabetes estuviera relacionada de algún modo con infecciones víricas data de 1899, al describirse un caso que apareció poco después de una parotiditis. Otro tipo de observaciones empíricas relacionaba desde hace tiempo la variabilidad estacional de la diabetes juvenil con la variabilidad estacional de las virosis. También dentro del terreno de la clínica humana se ha comprobado un neto aumento de anticuerpos anti Coxsackie en el suero de algunos diabéticos juveniles de diagnóstico reciente, así como un riesgo muy elevado de diabetes en algunas series de niños afectos de rubéola congénita. ( 10 )

En el campo de la experimentación se ha conseguido producir cuadros superponibles a la diabetes juvenil en animales infectados por el virus de la encefalomiélitis, y por otra parte las células del conducto pancreático de algunos diabéticos exhiben unas inclusiones citoplasmáticas semejantes a las de los virus. Sin embargo no fue hasta 1979 que se pudo comprobar el papel directo del virus Coxsackie B4 en un caso de inicio de diabetes tipo I. ( 10 )

d) Factores ambientales.- Este tipo de factores desempeñarían un papel más importante en la diabetes del adulto que en la juvenil.

Así se ha comprobado que individuos de una misma raza tienen una incidencia más elevada de diabetes cuando viven en medio urbano que cuando lo hacen en medio rural, estribando la diferencia en el consumo de azúcares refinados, el sedentarismo y quizás el estrés crónico. La obesidad y la gestación desempeñarían igualmente un notable papel de predisposición a la enfermedad diabética del tipo II ( 10 )

### 2.3. Importancia de la Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus es una de las enfermedades con mayor grado de incidencia en nuestro país, hasta 1994 ocupaba el 9° lugar, manejan dose una cifra del 2 - 4 % de la población que padece la enfermedad ( 5, 6 )

Se conocen dos tipos de diabetes, una llamada diabetes mellitus tipo I o insulino-dependiente, que generalmente se presenta en personas menores de 30 años, con antecedentes hereditarios de diabetes y que requiere, para su tratamiento, de constantes inyecciones de insulina. La otra diabetes es la llamada tipo II o no insulino-dependiente, que se manifiesta generalmente en adulto mayores de 30 años no necesariamente con antecedentes heredo-familiares de diabetes cuyo tratamiento requiere, en la mayoría de los casos, de agentes hipoglucemiantes orales. ( 10, 18 )

La importancia clínica de la diabetes no es la enfermedad por sí misma, sino por las complicaciones que pueden presentarse. Hasta la utilización terapéutica de la insulina, la principal causa de mortalidad de la diabetes la constituía la alteración metabólica de la misma. La utilización de la insulina, el descubrimiento de los antibióticos, han ido modificando progresivamente estos porcentajes de modo que actualmente las enfermedades cardiovasculares y renales son responsables de cerca del 70 % de la mortalidad de los diabéticos. ( 10 )

a) Cetoacidosis diabética.- La cetoacidosis diabética es la compli-

cación aguda más frecuente de la diabetes y sigue representando una importante causa de morbilidad en pacientes diabéticos mal tratados o sometidos a factores de estrés tales como infecciones, accidentes vasculares o incluso alteraciones emocionales. La cetoacidosis se desarrolla en varias fases y se caracteriza inicialmente por una -- producción aumentada de cuerpos cetónicos, con elevadas concentraciones en plasma de ácido acetoacético y betahidroxibutírico. ( 10 ) Una de las primeras causas de cetoacidosis en nuestro medio es el a abandono de la insulina o su sustitución inoportuna por hipogluce-- miantes orales. Esta etiología, junto con los errores en el control de la enfermedad, las infecciones leves, el inicio de la diabtes y la administración de fármacos hiperglicemiantes, constituyen las cetoacidosis evitables, que son más del 90% de las que se ven -- habitualmente en la clínica. ( 10 )

b) Coma hiperglicémico hiperosmolar no cetótico.-

En ocasiones se presentan en pacientes diabéticos comas metabólicos que no cursan con acidosis. Estos pacientes, habitualmente de edad avanzada, sufren una deshidratación acusada, cifra de glucemia muy elevada y a menudo hipernatremia. Este padecimiento viene definido metabólicamente por la ausencia de acidosis y una osmolaridad plasmática efectiva superior a 320 mOsm/l o total superior a 340 mOsm/l. En condiciones normales la osmolaridad plasmática total es de 300 mOsm/l y la efectiva de 285 mOsm/l.

c) Complicaciones vasculares.-

Los diabéticos sufren la enfermedad ateromatosa con mayor frecuencia que la población general y en ellos progresa con mayor rapidez. Aunque entran en juego otros factores de riesgo (sedentarismo, hipertensión arterial, obesidad, tabaquismo), parece que la máxima -- responsabilidad corresponde a la elevada incidencia de hipertriglicidemia en los mismos.

La enfermedad vascular periférica, es mucho más frecuente y precoz en los diabéticos y es responsable de claudicación intermitente, a-

trofia muscular y cutánea y gangrena.

Es importante distinguir las lesiones de los grandes vasos de las - que son consecuencia de la microangiopatía. En las primeras los pulso periféricos están ausentes y la arteriografía muestra el nivel de las obliteraciones. La microangiopatía representa una lesión específica y característica de la diabetes mellitus. Aunque la microangiopatía se insatura a cualquier nivel, la afección retiniana y - la renal son las más características. ( 10 )

d) Retinopatía.-

El ojo del diabético puede resultar afecto por diversos procesos patológicos de los cuales el más importante es la retinopatía, la cual consiste en la aparición de microaneurisma, pequeñas hemorragias intrarretinianas y exudados pequeños y amarillentos.

Otras alteraciones oculares de los diabéticos son la catarata y el glaucoma. ( 10 )

#### 2.4. Diagnóstico de la Diabetes mellitus

El diagnóstico de la diabetes mellitus puede establecerse en cual-  
quiera de las siguientes situaciones:

- a) Cuadro clínico característico (poliuria, polifagia, polidipsia, disminución de peso), más niveles inequívocamente elevados, en más de una ocasión.
- b) Elevación de la glucemia en ayunas por arriba de los límites señalados como diagnóstico en más de una ocasión.
- c) Curva de tolerancia a la glucosa diagnóstica en pacientes con - glucemias de ayunas normales.

La prueba de tolerancia a la glucosa es la prueba más sensible para diagnosticar diabetes. ( 10, 20 )

## 2.5. Métodos para la cuantificación de glucosa

Para el diagnóstico y control de la diabetes mellitus se han desarrollado una gran cantidad de métodos analíticos que tienen como finalidad evaluar el metabolismo de los carbohidratos, principalmente glucosa, midiendo las concentraciones plasmáticas de los mismos. Estos estudios que miden la tolerancia del organismo respecto a los carbohidratos, es decir, la capacidad de metabolizarlos, tienen enorme importancia clínica y constituyen algunas de las pruebas de laboratorio que se practican con mayor frecuencia. Las cuantificaciones de glucosa sanguínea son útiles para evaluar la función de órganos, como el páncreas, que secretan hormonas y que regulan la glucosa en sangre. ( 11 )

Los estudios en realidad miden la capacidad que tiene la insulina de transformar los carbohidratos. Dentro de los estudios más importantes para el diagnóstico y control de la diabetes mellitus destacan:

- a) Glucosa sanguínea. - Este estudio suele usarse para identificar inicialmente la diabetes. Es menos sensible que la medición de la glucosa posprandial y la prueba de tolerancia a la glucosa. Existen varios métodos para la determinación de glucosa, como son: la glucosa-oxidasa, hexocinasa (el método se basa en que la enzima glucosa-oxidasa transforma la glucosa en ac. glucónico, produciendo simultáneamente una cantidad equimolar de  $H_2O_2$ . A su vez, también el  $H_2O_2$  oxida un cromógeno adecuado, apareciendo un producto coloreado que puede medirse en el espectrofotómetro), así como el método de la o-toluidina (la glucosa reacciona con la o-toluidina formando una glicosilamina de color verde, que es directamente proporcional a la concentración de glucosa). Estos métodos cuantifican la cantidad de glucosa después de un ayuno de 12 - 14 horas. ( 11, 15 )

Sin embargo este método a pesar de ser muy práctico y adecuado sólo da una información muy pobre ya que abarca 12 - 14 horas --

previas, lo cual no es muy confiable ya que el paciente puede cuidarse uno o dos días antes y el clínico no puede percatarse realmente del estado del paciente. ( 11 )

- b) Glucosa plasmática posprandial.- Cuantifica los niveles de glucosa 2 horas después de proporcionar al paciente una carga de glucosa. Este estudio evalúa la producción insulínica y da una información más precisa para diagnosticar la diabetes. Este método presenta las desventajas de tener que proporcionar al paciente una carga del carbohidrato y además si los resultados son dudosos o elevados necesita confirmarse con la prueba de tolerancia a la glucosa. ( 11 )
- c) Tolerancia a la glucosa.- Es el método más sensible para el diagnóstico de la diabetes, evalúa el metabolismo de carbohidratos - al monitorear a diferentes intervalos de tiempo los niveles séricos de glucosa, lo que proporciona información acerca de la producción y liberación de insulina por el páncreas. Sin embargo - las desventajas del método son: la administración de la carga de glucosa en solución que a algunos pacientes causa malestar y las constantes punciones que tienen que realizarse para la realización de la prueba. ( 11 )

Los métodos anteriores tienen en común la cuantificación de glucosa plasmática, la cual presenta unos valores de referencia de 80 - 120 mg/dl.

Actualmente se han desarrollado nuevos métodos para evaluar el control de la diabetes mellitus. Estos métodos han cobrado gran fuerza e importancia en los últimos años debido, principalmente a que - presentan la ventaja de proporcionar al clínico una información más veraz sobre el control metabólico del paciente al ser retrospectivos es decir, abarcan desde 1 - 8 semanas previas al momento de la toma dependiendo de la prueba. Esto se debe a que dichos métodos se basan en la medición de proteínas glicosiladas, como pueden ser la hemoglobina y otras proteínas séricas como la albúmina.

## 2.6. Glicosilación de Proteínas

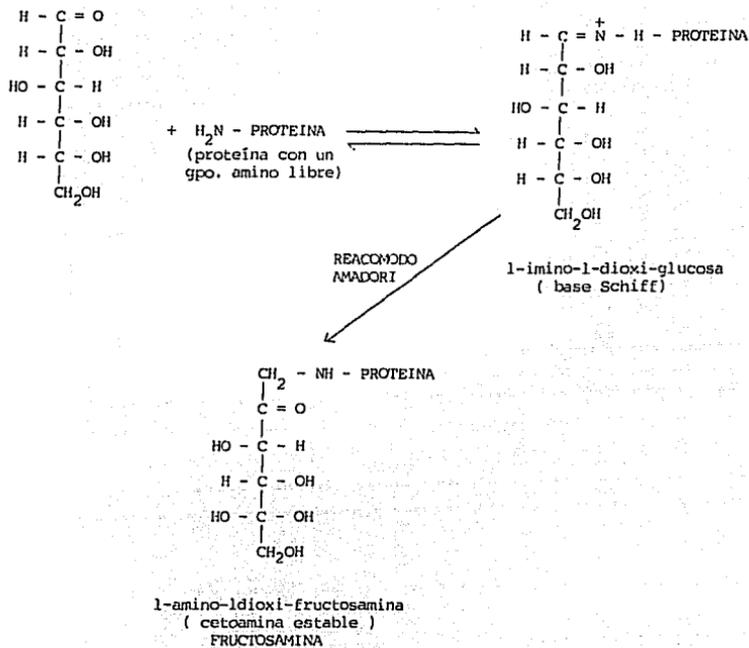
Las proteínas séricas pueden ser glicosiladas por una reacción no - enzimática con la glucosa. Dentro del proceso de glicosilación se forma una cetoamina muy estable, la cual ha sido designada con el - término de fructosamina. ( 23 )

La primera proteína que se observó podría ser glicosilada fue la he moglobina, sin embargo en 1979 se encontró que la albúmina también podría ser glicosilada. ( 1 )

La albúmina tiene una vida media de 1 - 14 días, es una proteína globular que presenta grupos amino libres para la glicosilación. Dicha proteína presenta múltiples sitios para dicho proceso, pero - éste sucede principalmente en el .N-epsilon de los grupos amino de - la lisina. ( 1 )

La concentración de la glucosa en sangre regula el grado de glicosi lación de las proteínas. El producto inicial en esta reacción no - enzimática es una unión glucosa-proteína muy lábil que forma una al dimina, llamada base de schiff ( este producto puede descomponerse en cada una de sus partes cuando los niveles de glucosa se reducen). Después el doble enlace presente en la aldimina sufre una isomeriza ción ( reacomodo de Amadori ) y se transforma en un enlace sencillo más estable. Este complejo glucosa-proteína forma ahora una cetoa- mina muy estable: FRUCTOSAMINA. ( 1, 23 )

Figura 4 Formación de Fructosamina



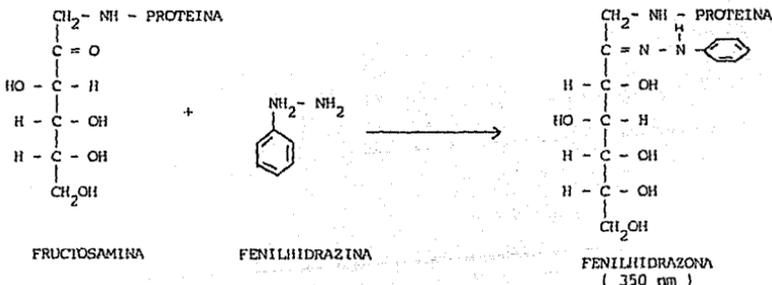
La glicosilación de la albúmina y otras proteínas plasmáticas es incrementada en la diabetes en comparación con sujetos normales, y la medición de la fructosamina correlaciona con la hemoglobina glicosilada. La fructosamina podría, de este modo, ser usada en una manera análoga a la hemoglobina glicosilada para monitorear el promedio de la concentración de la glucosa sanguínea sobre un período de tiempo más largo: aproximadamente de 1 - 3 semanas para la fructosamina y de 6 - 8 semanas para la hemoglobina glicosilada. ( 1 )

## 2.7. Métodos para la determinación de Fructosamina

Existen varios métodos para la cuantificación de la fructosamina; entre ellos están el de la fenilhidrazina, el método de la furosina y el de la reducción con azul de nitrotetrazolio.

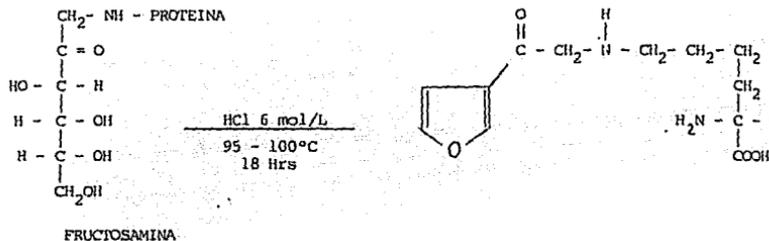
### a) Método con Fenilhidrazina.-

La albúmina glicosilada reacciona con la fenilhidrazina formando la fenilhidrazona correspondiente con un máximo de absorción a 350 nm. La fenilhidrazona formada es directamente proporcional a la cantidad de albúmina glicosilada ( fructosamina ). ( 1 )



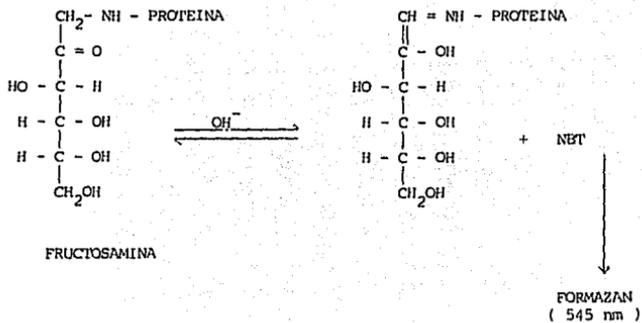
b) Método de la Furosina.-

Este método es usado menos frecuentemente que el de la fenilhidrazina debido a que en uno de sus pasos requiere de una hidrólisis de 18 horas. En este método la fructosamina es hidrolizada con HCl para producir: 50% lisina, 30% furosina, 10% piridósina y otros productos. La furosina es cuantificada por cromatografía de líquidos en una columna con ácido fosfórico ( 7 mmol/L ) como fase móvil. ( 1 )



c) Método Colorimétrico.- ( Azul de Nitrotetrazolio = NBT )

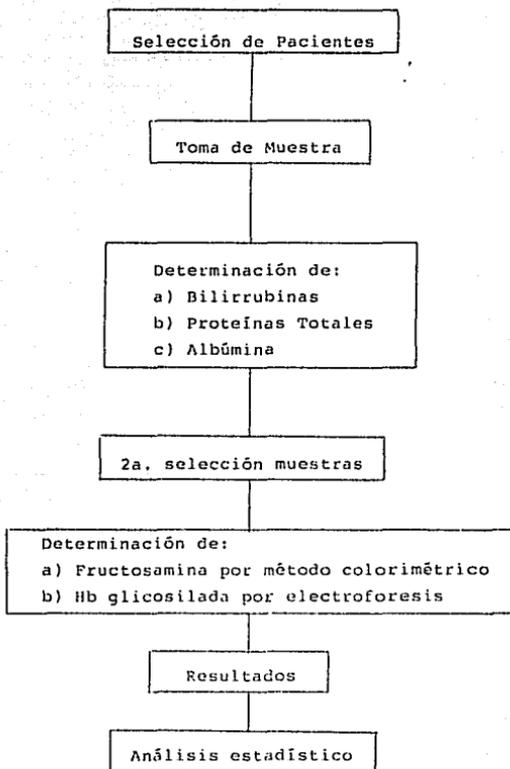
El método con NBT fue ideado por Johnson y colaboradores, se basa en la capacidad de reducción de las fructosaminas en solución alcalina. Una muestra de suero es adicionada a un buffer carbonato ( pH = 10.3 ) conteniendo NBT, el cual es reducido; la absorbancia del producto es medida 10 y 15 minutos después. ( 1 )



### CAPITULO III

## PARTE EXPERIMENTAL

## 3.1. Diagrama general



### 3.2. Material, reactivos y equipo

#### 3.2.1. Material biológico

- 50  $\mu$ l de suero

#### 3.2.2. Material de Laboratorio

- Tubos de vidrio de 13 X 100
- Pipetas automáticas de 50 y 1000  $\mu$ l
- Celdilla para espectrofotómetro de 1 cm

#### 3.2.3. Reactivos

- Agua destilada
- Azul de nitrotetrazolio ( NBT )
- Tampón buffer carbonato ( pH = 10.3 )

#### 3.2.4. Equipo

- Espectrofotómetro Coleman Model 6|35
- Baño incubador a 37°C Blue Model

### 3.3. Selección de Muestras

#### 3.3.1. Universo de Trabajo

Pacientes adultos que acuden al Hospital General Centro Médico " La Raza " del Instituto Mexicano del Seguro Social con diagnóstico de diabetes mellitus descompensada, atendidos en el servicio de Urgencias de Adultos.

#### 3.3.2. Criterios de Inclusión

- Pacientes de ambos sexos de 20 - 60 años de edad
- Pacientes con diabetes mellitus tipo I
- Pacientes con diabetes mellitus tipo II
- Pacientes que acepten participar en el estudio

### 3.3.3. Criterios de no Inclusión

- Pacientes menores de 20 años y mayores de 60 años de edad
- Pacientes que no acepten participar en el estudio
- Pacientes con diálisis peritoneal
- Pacientes embarazadas
- Pacientes que estén bajo la acción de anticoagulantes ( heparina, cumarinas y otros )
- Pacientes que estén ingiriendo fármacos como: dopamina, metildopa, oxitetraclina )
- Pacientes con valores de bilirrubina sérica total superior a los 2.0 mg/dl

### 3.3.4. Criterios de Exclusión

- Pacientes que deseen retirarse del estudio
- Pacientes que no completen sus citas a estudios de laboratorio.

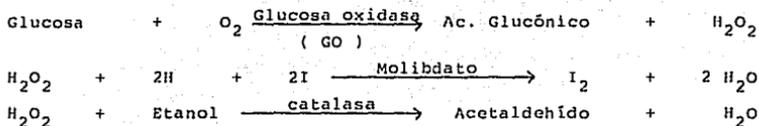
## 3.4 Metodología

### 3.4.1. Fructosamina

La determinación de fructosamina se efectuará por el método colorimétrico establecido por Johnson y Baker, en el cual la fructosamina, en medio alcalino, sufre un reacondo formando un enamino, el cual es reducido por el NBT (azul de nitrotetrazolio) a un compuesto colorido, formazan, el cual tiene un máximo de absorción a 545 nm.

### 3.4.2. Glucosa sanguínea

La determinación de glucosa sanguínea se lleva a cabo en el sistema SYNCHRON CX de Beckman, el método empleado por este sistema está basado en la medición de oxígeno consumido por la glucosa, que es directamente proporcional a la concentración de glucosa en la muestra. El sistema emplea para ello un electrodo de oxígeno Beckman. (Fig. 5 )

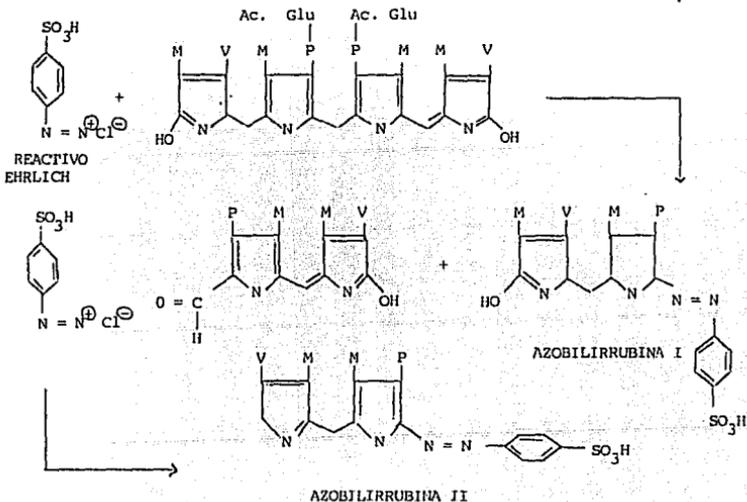


### 3.4.3. Bilirrubina sérica

Esta determinación también se llevará a cabo en un sistema automatizado, este de la casa ABBOT. El sistema VP ABBOT cuantifica las bilirrubinas ( total y directa ) por el método de azo-reactivos.

( Fig. 5 )

Ac. Glu  $\equiv$  Ac. Glucurónico  
 M = Metilo  
 V = Vinilo  
 P = Ac. Propiónico



#### 3.4.4. Proteínas Totales

Se llevará a cabo en el sistema automatizado VP ABBOT, el método se fundamenta en el hecho de que las uniones peptídicas de las proteínas reaccionan con el sulfato de cobre en solución alcalina y producen una coloración violeta proporcional a su concentración.

( Fig. 5 )

#### 3.4.5. Albúmina

Se llevará a cabo en el sistema automatizado VP ABBOT, el método se fundamenta en el hecho de que el verde de bromocresol tiene la propiedad de enlazarse específicamente con la albúmina produciendo un cambio de color de intensidad proporcional a su concentración.

( Fig. 5 )

#### 3.4.6. Hemoglobina Glicosilada

Se llevará a cabo en el DENSITOMETRO BECKMAN, en dicho aparato se realiza la electroforesis y lectura del gel; separando entonces, la hemoglobina total y el porcentaje correspondiente a la glicosilada.

( Fig. 5 )

PRUEBA	METODO	VAL. REFERENCIA
FRUCTOSAMINA	COLORIMETRICO	hasta 285 $\mu$ mol/L
GLUCOSA	GLUCOSA OXIDASA	70 - 110 mg/dl
BILIRRUBINA	AZO-REACTIVOS	0.2 - 1.1 mg/dl
PROTEINAS	BIURET	6.0 - 8.0 g/dl
ALBUMINA	COLORIMETRICO	2.5 - 4.2 g/dl
HB. GLICOSILADA	ELECTROFORESIS	3.0 - 6.0 %

Fig. 5 Metodología y valores de referencia

### 3.5. Análisis estadístico

El análisis estadístico se evaluará por medio de la prueba de T-Student, además se determinará el coeficiente de correlación para comparar la relación entre cada prueba.

#### a) T-Student

$$T = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{N_1 S_1^2 + N_2 S_2^2}{N_1 + N_2 - 2} \left( \frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2} \right)}}$$

donde :

$\bar{X}_1$  = Media grupo control

$N_2$  = # muestras grupo problema

$\bar{X}_2$  = Media grupo problema

$S_1$  = D.S. gpo. control

$N_1$  = # muestras grupo control

$S_2$  = D.S. gpo. problema

D.S. = Desviación estandar

#### b) Coeficiente de correlación

$$r = \frac{N \sum XY - (\sum X)(\sum Y)}{\sqrt{N \sum X^2 - (\sum X)^2} \sqrt{N \sum Y^2 - (\sum Y)^2}}$$

donde :

$N$  = # muestras

$X$  = suma gpo. problema

$Y$  = suma gpo. control

#### CAPITULO IV

## RESULTADOS Y DISCUSION

### 4.1. Resultados

Para realizar el estudio se reclutaron un total de 50 pacientes divididos en dos grupos: el grupo control que incluye 20 pacientes y el grupo problema formado de 30 pacientes.

Las muestras fueron obtenidas de pacientes hospitalizados en el servicio de Urgencias de Adultos del Hospital General Centro Médico " La Raza ", con el diagnóstico de diabetes mellitus descompensada.

En los sueros de ambos grupos fueron practicadas las siguientes pruebas:

- a) Fructosamina
- b) Glucosa sanguínea
- c) Albúmina
- d) Proteínas totales
- e) Bilirrubinas séricas
- f) Hb glicosilada

La Hb glicosilada fue utilizada como método estándar, la prueba se aplicó a los 30 sueros del grupo control y a 16 de los sueros del grupo problema; solo se realizó en este número de sueros porque fue imposible recuperar las muestras de los pacientes faltantes debido a que la prueba se realizó en diferentes fechas.

Los resultados serán presentados en las tablas siguientes.

TABLA I Perfil Grupo Problema

No.	Glucosa	Bilirrubina	Proteínas	Albumina	Fructosamina
1	594 mg/dl	0.2 mg/dl	5.1 g/dl	3.4 g/dl	461.1 $\mu\text{mol/l}$
2	93 mg/dl	1.1 mg/dl	6.6 g/dl	4.2 g/dl	230.5 $\mu\text{mol/l}$
3	366 mg/dl	0.5 mg/dl	4.6 g/dl	3.1 g/dl	184.4 $\mu\text{mol/l}$
4	123 mg/dl	0.6 mg/dl	6.9 g/dl	4.2 g/dl	322.7 $\mu\text{mol/l}$
5	86 mg/dl	1.5 mg/dl	7.3 g/dl	4.7 g/dl	230.5 $\mu\text{mol/l}$
6	103 mg/dl	0.4 mg/dl	5.4 g/dl	3.0 g/dl	184.4 $\mu\text{mol/l}$
7	192 mg/dl	0.9 mg/dl	4.8 g/dl	3.1 g/dl	184.4 $\mu\text{mol/l}$
8	218 mg/dl	1.0 mg/dl	5.5 g/dl	3.4 g/dl	315 $\mu\text{mol/l}$
9	468 mg/dl	1.3 mg/dl	5.1 g/dl	2.6 g/dl	368.8 $\mu\text{mol/l}$
10	297 mg/dl	1.3 mg/dl	8.1 g/dl	4.2 g/dl	461.1 $\mu\text{mol/l}$
11	716 mg/dl	1.0 mg/dl	4.7 g/dl	2.9 g/dl	622.5 $\mu\text{mol/l}$
12	160 mg/dl	1.4 mg/dl	5.3 g/dl	3.6 g/dl	363.1 $\mu\text{mol/l}$
13	200 mg/dl	0.9 mg/dl	4.3 g/dl	2.8 g/dl	466.8 $\mu\text{mol/l}$
14	167 mg/dl	0.4 mg/dl	5.2 g/dl	3.1 g/dl	415 $\mu\text{mol/l}$
15	137 mg/dl	0.8 mg/dl	5.0 g/dl	3.3 g/dl	259.4 $\mu\text{mol/l}$

Continuación Tabla I

No.	Glucosa	Bilirrubina	Proteínas	Albumina	Fructosamina
16	104 mg/dl	1.0 mg/dl	6.8 g/dl	4.4 g/dl	363.1 $\mu$ mol/l
17	329 mg/dl	0.7 mg/dl	6.0 g/dl	3.5 g/dl	570.6 $\mu$ mol/l
18	461 mg/dl	1.3 mg/dl	4.9 g/dl	3.3 g/dl	177.8 $\mu$ mol/l
19	94 mg/dl	0.6 mg/dl	5.5 g/dl	3.0 g/dl	177.8 $\mu$ mol/l
20	664 mg/dl	0.8 mg/dl	6.0 g/dl	4.0 g/dl	592.8 $\mu$ mol/l
21	195 mg/dl	1.2 mg/dl	7.2 g/dl	4.4 g/dl	415 $\mu$ mol/l
22	184 mg/dl	0.4 mg/dl	5.7 g/dl	3.6 g/dl	296.4 $\mu$ mol/l
23	328 mg/dl	0.7 mg/dl	8.2 g/dl	4.5 g/dl	474.2 $\mu$ mol/l
24	405 mg/dl	0.6 mg/dl	7.6 g/dl	4.4 g/dl	296.4 $\mu$ mol/l
25	780 mg/dl	1.0 mg/dl	7.1 g/dl	4.0 g/dl	592.8 $\mu$ mol/l
26	717 mg/dl	0.5 mg/dl	5.1 g/dl	3.5 g/dl	415 $\mu$ mol/l
27	270 mg/dl	0.8 mg/dl	5.2 g/dl	3.3 g/dl	311.2 $\mu$ mol/l
28	497 mg/dl	0.5 mg/dl	5.9 g/dl	4.0 g/dl	345.8 $\mu$ mol/l
29	207 mg/dl	0.5 mg/dl	6.7 g/dl	4.4 g/dl	415 $\mu$ mol/l
30	407 mg/dl	0.8 mg/dl	5.7 g/dl	3.6 g/dl	415 $\mu$ mol/l

TABLA JJ PERELL GRUPO CONTROL

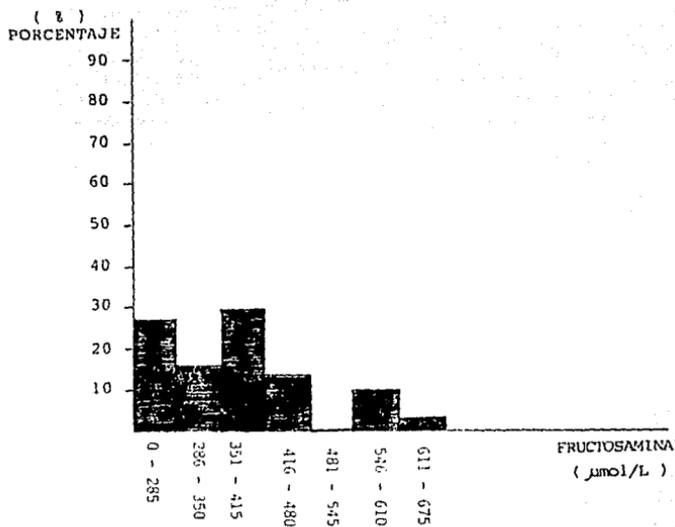
No.	Glucosa	Bilirrubina	Proteínas	Albumina	Fructosamina
1	95 mg/dl	1.4 mg/dl	7.9 g/dl	5.1 g/dl	345.8 $\mu$ mol/L
2	77 mg/dl	1.9 mg/dl	7.6 g/dl	4.7 g/dl	276.6 $\mu$ mol/L
3	85 mg/dl	1.5 mg/dl	7.7 g/dl	5.1 g/dl	345.8 $\mu$ mol/L
4	74 mg/dl	1.8 mg/dl	7.3 g/dl	4.7 g/dl	415 $\mu$ mol/L
5	84 mg/dl	1.5 mg/dl	7.1 g/dl	4.7 g/dl	345.8 $\mu$ mol/L
6	89 mg/dl	1.2 mg/dl	7.0 g/dl	4.1 g/dl	345.8 $\mu$ mol/L
7	79 mg/dl	0.8 mg/dl	6.9 g/dl	4.7 g/dl	345.8 $\mu$ mol/L
8	112 mg/dl	0.9 mg/dl	7.0 g/dl	4.6 g/dl	207.5 $\mu$ mol/L
9	79 mg/dl	0.9 mg/dl	6.5 g/dl	4.2 g/dl	207.5 $\mu$ mol/L
10	79 mg/dl	0.7 mg/dl	6.8 g/dl	4.6 g/dl	207.5 $\mu$ mol/L
11	95 mg/dl	1.5 mg/dl	7.2 g/dl	4.3 g/dl	207.5 $\mu$ mol/L
12	92 mg/dl	0.7 mg/dl	6.8 g/dl	3.9 g/dl	415 $\mu$ mol/L
13	108 mg/dl	1.9 mg/dl	7.6 g/dl	4.3 g/dl	207.5 $\mu$ mol/L
14	74 mg/dl	0.7 mg/dl	6.4 g/dl	3.7 g/dl	138.3 $\mu$ mol/L
15	83 mg/dl	1.1 mg/dl	7.1 g/dl	4.4 g/dl	138.3 $\mu$ mol/L
16	85 mg/dl	0.5 mg/dl	7.6 g/dl	4.3 g/dl	276.6 $\mu$ mol/L
17	68 mg/dl	0.4 mg/dl	6.3 g/dl	3.8 g/dl	138.3 $\mu$ mol/L
18	76 mg/dl	1.0 mg/dl	5.9 g/dl	4.0 g/dl	138.3 $\mu$ mol/L
19	86 mg/dl	0.8 mg/dl	6.5 g/dl	4.0 g/dl	276.6 $\mu$ mol/L
20	97 mg/dl	1.1 mg/dl	7.2 g/dl	4.0 g/dl	415 $\mu$ mol/L

TABLA III Comparación Glucosa - Fructosamina - Hb Glicosilada  
( Gpo. Problema )

No.	Glucosa	Fructosamina	Hb Glicosilada
1	104 mg/dl	363.1 $\mu\text{mol/L}$	6.8 %
2	329 mg/dl	570.6 $\mu\text{mol/L}$	10.4 %
3	461 mg/dl	177.8 $\mu\text{mol/L}$	12.4 %
4	94 mg/dl	177.8 $\mu\text{mol/L}$	6.7 %
5	664 mg/dl	592.8 $\mu\text{mol/L}$	14.1 %
6	195 mg/dl	415 $\mu\text{mol/L}$	10.1 %
7	184 mg/dl	296.4 $\mu\text{mol/L}$	5.2 %
8	405 mg/dl	296.4 $\mu\text{mol/L}$	7.6 %
9	780 mg/dl	592.8 $\mu\text{mol/L}$	17.9 %
10	717 mg/dl	415 $\mu\text{mol/L}$	15.8 %
11	270 mg/dl	311.2 $\mu\text{mol/L}$	3.3 %
12	497 mg/dl	345.8 $\mu\text{mol/L}$	9.9 %
13	207 mg/dl	415 $\mu\text{mol/L}$	13.5 %
14	407 mg/dl	415 $\mu\text{mol/L}$	11.7 %

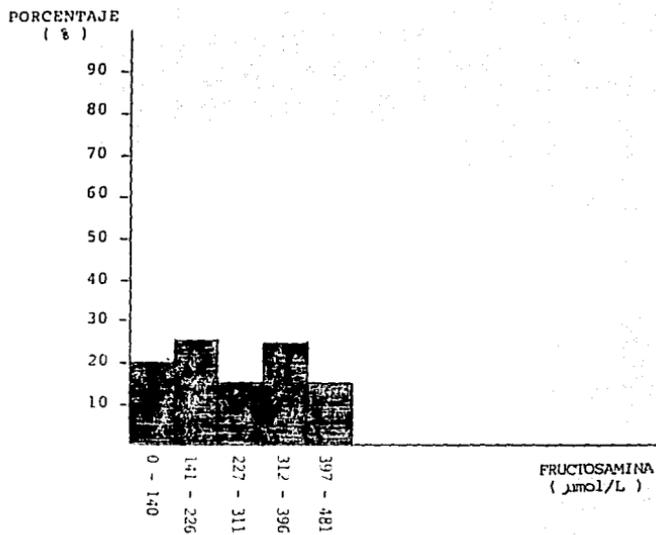
TABLA IV Comparación Glucosa - Fructosamina - HbG

No.	Glucosa	Fructosamina	Hb Glicosilada
1	95 mg/dl	345.8 $\mu\text{mol/L}$	4.5 %
2	77 mg/dl	276.6 $\mu\text{mol/L}$	3.8 %
3	85 mg/dl	345.8 $\mu\text{mol/L}$	3.5 %
4	74 mg/dl	415 $\mu\text{mol/L}$	M.I.
5	84 mg/dl	345.8 $\mu\text{mol/L}$	3.9 %
6	89 mg/dl	345.8 $\mu\text{mol/L}$	3.3 %
7	79 mg/dl	345.8 $\mu\text{mol/L}$	3.8 %
8	112 mg/dl	207.5 $\mu\text{mol/L}$	4.3 %
9	79 mg/dl	207.5 $\mu\text{mol/L}$	1.7 %
10	79 mg/dl	207.5 $\mu\text{mol/L}$	3.7 %
11	95 mg/dl	207.5 $\mu\text{mol/L}$	3.2 %
12	92 mg/dl	415 $\mu\text{mol/L}$	4.2 %
13	108 mg/dl	207.5 $\mu\text{mol/L}$	4.1 %
14	74 mg/dl	138.3 $\mu\text{mol/L}$	4.3 %
15	83 mg/dl	138.3 $\mu\text{mol/L}$	5.2 %
16	85 mg/dl	276.6 $\mu\text{mol/L}$	4.9 %
17	68 mg/dl	138.3 $\mu\text{mol/L}$	1.9 %
18	76 mg/dl	138.3 $\mu\text{mol/L}$	1.8 %
19	86 mg/dl	276.6 $\mu\text{mol/L}$	3.3 %
20	97 mg/dl	415 $\mu\text{mol/L}$	3.8 %



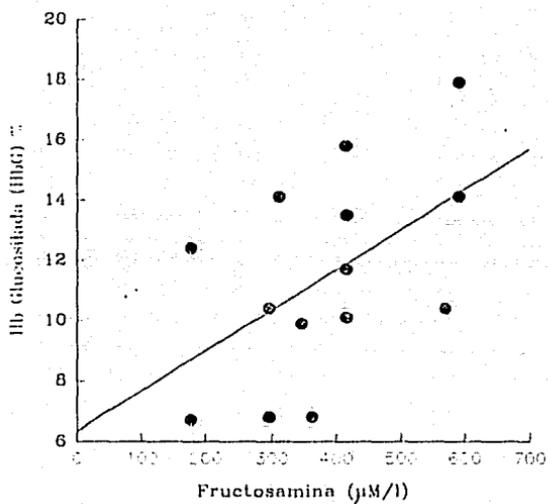
GRAFICA I

Distribución en porcentajes de los valores de Fructosamina para el grupo problema.

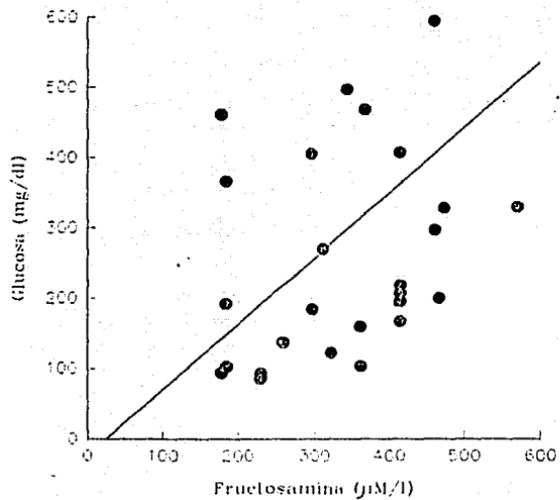


GRAFICA II

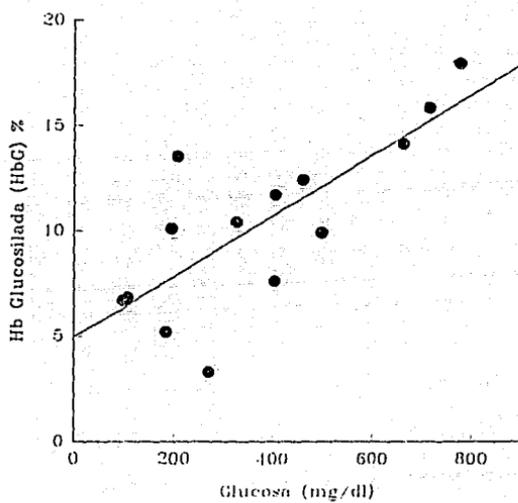
Distribución en porcentajes de los valores de Fructosamina para el grupo control.



GRAFICA III Diagrama de dispersión Fructosamina vs HbG



GRAFICA IV Diagrama de Dispersión Fructosamina vs Glucosa



GRAFICA V Diagrama de Dispersión Glucosa vs HbG

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

39

#### 4.2. Análisis Estadístico

El grupo problema presentó una media de 367.6 con una desviación estándar = 131.0 para un número de 30 muestras.

El grupo control presentó una media de 269.7 con una desviación estándar = 97.6 en un número de 20 muestras.

Se aplicó la prueba T-Student para saber si existen diferencias significativas entre un grupo y otro, el resultado obtenido fue una  $p = 0.005$  para la comparación de fructosamina en ambos grupos.

(  $p < \leq 0.05$  )

Se buscó el coeficiente de correlación para la glucosa, fructosamina y hemoglobina glicosilada ( HbG ) en el grupo problema, encontrándose que la fructosamina vs. HbG presenta una  $r = 0.59$  con una  $p = 0.01$ ; lo cual reporta que existe una correlación moderada.

Para la glucosa vs HbG se obtuvo una  $r = 0.81$  y una  $p = 0.00012$ , esto indica una relación fuerte.

#### 4.3. Discusión de Resultados

Para el control de la diabetes mellitus es importante encontrar una prueba que de información más completa que la proporcionada por la glucosa sanguínea, pero que sea tan práctica y accesible como ésta. Es por ello que se realizó la comparación de la determinación de fructosamina vs. glucosa para poder establecer diferencias entre ellas y apreciar el valor de nuevas técnicas como la fructosamina.

Fue necesario para darle mayor importancia y veracidad a los resultados obtenidos compararlos con una prueba ya muy establecida y aceptada como la hemoglobina glicosilada ( HbG ), la cual se consideró como el punto de referencia o estándar de oro; sin embargo en el grupo problema no fue posible montar la prueba para todas las muestras debido a que no se pudo tomar una nueva muestra a todos los pacientes, ya que la prueba fue realizada posteriormente. Aún así la HbG fue aplicada a un poco más del 50 % del problema, por lo tanto nos pudo dar una información bastante aceptable.

Los resultados de la aplicación de la prueba comparándola con la - glucosa y la fructosamina, tanto para el grupo problema como para - el grupo control, son presentados en las tablas III y IV respectivamente.

Como se aprecia en la tabla III, existe una buena correlación en - los valores de las tres pruebas, es decir, que si una glucosa está elevada, como en el caso No. 5, la fructosamina también se elevará al igual que la HbG. Lo anterior nos muestra que una prueba confimatoria como lo es la HbG avala la eficacia de una nueva prueba como lo es la fructosamina.

En la determinación de fructosamina podemos decir que existen diferencias significativas entre el grupo problema y el testigo, al comparar los niveles de la misma en ambos grupos; esto nos indica que los niveles de fructosamina son un indicador para el control de la diabetes mellitus debido a que no resultan los mismos valores para un grupo problema que para un grupo testigo. Lo anterior puede ob-

servarse en los valores reportados en las tablas I y II ( problema y testigo respectivamente ).

En dichas tablas puede apreciarse el perfil completo de pruebas que se aplicaron a todas las muestras. En el caso de la tabla I donde se aprecia el perfil del grupo problema se observa, por ejemplo, en el caso No. 20 que para un valor elevado de glucosa corresponde un valor elevado de fructosamina; el comportamiento de las otras pruebas se mantiene dentro del rango de referencia. Estas pruebas ( bilirrubina, proteínas, albúmina) completan un valor diagnóstico, ya que la bilirrubina nos reporta una alteración en los niveles de fructosamina, cuando los valores de la primera se encuentran por arriba de los 2.0 mg/dl, esto se debe a que un suero icterico presenta pro sí mismo una coloración intensa y si a eso se le añade la coloración de la prueba misma los resultados son alterados.

En cuanto a las proteínas y la albúmina es importante su función en el perfil, ya que son las moléculas que sufren la glicosilación, por lo tanto cualquier alteración en las mismas repercute en la determinación de la fructosamina. Esto puede apreciarse más claramente en la tabla II; en el caso 17 se aprecian valores en el rango normal y la fructosamina concuerda con la glucosa; sin embargo al observar el caso No. 3 los valores para la albúmina se encuentran por arriba de lo normal y el valor de fructosamina se encuentra elevado aún cuando los niveles de glucosa sean normales.

Con lo anterior no se puede afirmar que en la mayoría de los casos suceda lo mismo, pero puede ser un factor importante.

Durante el análisis estadístico se buscó el coeficiente de correlación que puede observarse esquemáticamente en las gráficas correspondientes.

En la gráfica III se aprecia una buena correlación entre la fructosamina y la hemoglobina glicosilada, ya que los puntos se encuentran cerca de la recta.

La gráfica IV muestra también la buena correlación ( aunque un poco más debil ) que existe entre la fructosamina y la glucosa. En la gráfica V se aprecia la mayor correlación al compararse la HbG con la glucosa. La información anterior se condensa en decir que existe una buena relación entre las tres pruebas, es decir, que todas tienen un buen valor diagnóstico.

Las gráficas I y II muestran la distribución en por ciento, correspondiente a cada grupo, para los valores de fructosamina.

Los resultados anteriores muestran entonces que la fructosamina puede utilizarse como una prueba análoga a la HbG, siendo la primera una técnica más sencilla que la segunda, es decir, que la infraestructura de la fructosamina es más sencilla que la necesaria para la determinación de la HbG; por ello la fructosamina puede ser más accesible para cualquier laboratorio, a diferencia de la HbG; sin embargo ambas técnicas presentan resultados igualmente significativos.

Si la comparación con el estándar, HbG, ha sido satisfactorio lo es también con la glucosa y por lo tanto también puede usarse de manera análoga a dicha prueba la determinación de la fructosamina.

## CAPITULO V

### CONCLUSIONES

- La determinación de los niveles de fructosamina en pacientes diabéticos es de utilidad para el control de su metabolismo por parte del clínico.
- De acuerdo a la investigación bibliográfica realizada se muestra que el método de la fructosamina es más sensible que la determinación de la glicemia. En cuanto a los resultados presentados en el trabajo se muestra que la determinación de la fructosamina pue de emplearse de manera conjunta con la determinación de glucosa sanguínea y con ello favorecer al clínico para el control del paciente diabético.
- La determinación de fructosamina reporta mayor utilidad al clínico para la valoración y terapéutica del paciente al brindarle una información retrospectiva sobre el comportamiento metabólico del paciente.
- Dado que la técnica es más sencilla y se lleva a cabo en menos tiempo, pero con mayor significado clínico se propone que el método para determinar la fructosamina en suero pueda ingresar al cuadro de pruebas de rutina que se aplica en este laboratorio.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Armstrong D.A. Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness. Clinical Chemistry. 33 ( 12 ): 2153 - 2163. 1987
- 2.- Baker, J.R., R.N. Johnson, D.J. Scott. Serum fructosamine concentrations in patients with type II ( non-insulin-dependent ) diabetes mellitus during changes in management. British Medical Journal. 288: 1484 - 1486. 1984
- 3.- Baker, J.R., P.A. Metcalf, I.M. Hodaway, R.N. Jonson. Serum fructosamine concentration as measure of blood glucose control in type I ( insulin-dependent ) diabetes mellitus. British Medical Journal. 290: 352 - 355. 1985
- 4.- Baker, J.R., J.P. O'Connor, P.A. Metcalf. Clinical usefulness of estimation of serum fructosamine concentration as a screening test for diabetes mellitus. British Medical Journal. 287: 863 - 867. 1993
- 5.- Boletín epidemiológico anual 1994. IMSS. Sub-dirección general médica Jefatura de servicios de Salud Pública.
- 6.- Diaz Nieto L., S.G. Cuevas. Grupo de autocuidado de diabetes mellitus tipo II. Salud Pública México. 35 ( 2 ): 169 - 176 1993
- 7.- Erhardt V., J. Jarausch., B.W. Vogt. A new fructosamine assay. Recent progress in Clinical Chemistry.
- 8.- European Fructosamine Workshop. Viena, 26° - 28° October, 1989 Springer - Verlag, 1990
- 9.- Farreras V.P., C. Rozman. Medicina Interna. Editorial Doyma 11ª edición. Barcelona, 1988.
- 10.- Gomez Pérez F. Enfermedades del sistema endócrino ( Capítulo 3 ) Tratado de Medicina Interna Vol. III. Editorial Manual Moderno. México, 1988.

- 11.- Hamilton, H.K., M.B. Rose. Manual de Diagnóstico Clínico I Editorial Interamericana. 1ª edición. México, 1985
- 12.- Henrichs, H.R., P. Bonini, L.G. García Beltrán. Fructosamine as a routine parameters in diabetes control a multicentre clinical trial of an improved fructosamine test. Recent progress in Clinical Chemistry.
- 13.- John D. Year book of endocrinology 1993. Ed. Mosby
- 14.- Johnson R.M., P.A. Metcalf, J.R. Baker. Fructosamina: a new approach to the estimation of serum glycosylprotein. An index of diabetic control. Clinica Chimica Acta. 127: 87 - 95. 1982
- 15.- Lynch M.J., S.S. Raphael, L.D. Mellor. Métodos de Laboratorio Editorial Interamericana. 2ª edición. México, 1977.
- 16.- Marble A., L.P. Krall. Joslin's Diabetes mellitus. E. Lea & Febiger. 12ª ed. Philadelphia, 1985
- 17.- McFarland, K.F., E.W. Catalano, J.F. Day. Nonenzymatic glycosylation of serum proteins in diabetes mellitus. Diabetes 28: 1011 - 1014. 1979
- 18.- Petersdorf, R.G. Principios de Medicina Interna Vol. I Editorial McGraw-Hill. 10ª edición. México, 1983
- 19.- Scheicher, E.D., B.W. Vogt. Standardization of serum fructosamine assays. Clinical Chemistry. 36 ( 1 ): 136 - 139. 1990
- 20.- Uribe M. Tratado de Medicina Interna Vol. I Editorial Médica-Panamericana. 1ª edición. México, 1988
- 21.- Vogt, B.W., J. Ziegenhorn. Improved colorimetric serum fructosamine assay. Recent Progress in Clinical Chemistry.
- 22.- Vogt, B.W., J. Ziegenhorn. Standardization of an improved fructosamine test. Recent Progress in Clinical Chemistry.

- 23.- Workshop report. Fructosamine. Boehringer - Mannheim, 1989
- 24.- Yue D.K., S. Morris. Glycosilation of plasma protein and its relation to glycosylated hemoglobin in Diabetes. Diabetes 29: 296 - 300. 1980.