

Estudio de los niveles séricos de fructosamina y del perfil lipídico en pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente de San Miguel de Tucumán

Velarde María S.; Prado María M.; Carrizo Teresita del R; Abregú Adela V. (*)

Cátedra de Práctica Hospitalaria, Instituto Bioquímica Aplicada, Facultad de Bioquímica, Oca y Farmacia, Univ. Nac. Tucumán Balcarce 747 Tel: 0381-4310994 - (4000) San Miguel de Tucumán - Tucumán (Argentina).

(*) A quién dirigir correspondencia: Adela V. Abregú - Jujuy 316 - Tel: 0381-42112184000 - S.M. de Tucumán E-mail: vabregu@unt.edu.ar

RESUMEN: Las complicaciones cardiovasculares en pacientes con Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente (DMNID) están en estrecha relación con el grado de control glucémico. En 95 pacientes con DMNID, de ambos sexos, se estudiaron los niveles séricos de Fructosamina (Fruc) para evaluar su utilidad en el monitoreo del estado glucémico y si existe una relación entre este parámetro y el perfil lipídico de estos pacientes. Se establecieron 2 grupos de pacientes de acuerdo con los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c): 1) Diabéticos Controlados (HbA1c entre 6 y 8%) y 2) Diabéticos No Controlados (HbA1c > 8%). Se dosaron los niveles séricos de colesterol total (CT), HDL-colesterol (HDL-C), LDL-colesterol (LDL-C) y triglicéridos (Tg) y se calculó el cociente CT/HDL-C. Los valores obtenidos en ambos grupos fueron respectivamente: Fruc ($2,96 \pm 0,86$ y $4,20 \pm 1,13$ mmol/l); CT (191 ± 50 y 192 ± 49 mg/dl); HDL-C (41 ± 7 y 37 ± 8 mg/dl); LDL-C (128 ± 45 y 127 ± 42 mg/dl); Tg (131 ± 60 y 177 ± 102 mg/dl); CT/HDL-C ($4,5 \pm 1,3$ y $5,5 \pm 2,1$). Estos valores fueron comparados con los de un grupo de sujetos controles. Si bien se encontraron diferencias estadísticamente significativas para todos los parámetros evaluados, respecto del grupo control, cuando se analizaron ambos grupos de diabéticos, sólo fueron significativamente diferentes los valores de HDL-C ($p=0,02$), Tg ($p=0,008$) y CT/HDL-C ($p=0,009$). No se encontró una buena correlación entre Fruc y el perfil lipídico en ninguno de los grupos estudiados, excepto una ligera correlación con los Tg ($r = 0,40$) en el grupo de diabéticos controlados.

Los resultados obtenidos muestran que la Fruc es un parámetro útil y económico para evaluar el estado glucémico a corto plazo del paciente diabético, pero no se encontró relación entre Fruc y los parámetros del perfil lipídico estudiados.

Palabras claves: DMNID - Fructosamina - Lípidos

SUMMARY: Estudio de los niveles séricos de fructosamina y del perfil lipídico en pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente de San Miguel de Tucumán. Velarde María S., Prado María M., Carrizo Teresita del R, Abregú Adela V. (*). Cardiovascular complications are in a close relation with the glycemic control degree in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) patients. Serum fructosamine (Fruc) values were studied in 95 patients with NIDDM, of both sex, to evaluate its usefulness in the monitoring of glycemic state and the possible relationship with the lipid profile of these patients. Two patients groups were established according glycosilated hemoglobin levels: I) Controlled patients (HbA1c \leq 8%) and II) Non-controlled patients (HbA1c > 8%). Serum levels of Total Cholesterol (TC), HDL-Cholesterol (HDL-C), LDL-Cholesterol (LDL-C) and Triglycerides (Tg) were determined and the ratio TC/HDL-C were calculated. The values obtained for both groups were: Fruc ($2,96 \pm 0,86$ and $4,20 \pm 1,13$ mmol/l); TC (191 ± 50 and 192 ± 49 mg/dl); HDL-C (41 ± 7 and 37 ± 8 mg/dl); LDL-C (128 ± 45 and 127 ± 42 mg/dl); Tg (131 ± 60 and 177 ± 102 mg/dl); TC/HDL-C ($4,5 \pm 1,3$ and $5,5 \pm 2,1$) respectively. These values were compared with those of a control subjects. Although Fruc and lipid levels were statistically different among two diabetic and control groups. When both diabetic patients were analyzed each other, only were statistically different the values of HDL-C ($p = 0,02$), Tg ($p = 0,008$) and TC/HDL-C ($p = 0,009$), but a good correlation between Fruc and lipids in all groups studied was not found, except a weak correlation with Tg ($r = 0,40$) in the controlled patients group.

The obtained results show that Fruc is a usefull and inexpensive parameter to evaluate the glycemic state of diabetic patients to short-terme, but a relationship between Fruc and lipid profile parameters was not found.

Key words: NIDDM - Fructosamine - Lipids

Introducción

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que la Diabetes mellitus es un importante factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. Se estableció que en pacientes con DMNID el riesgo de enfermedad coronaria está incrementado de 1,5 a 3 veces respecto de sujetos no diabéticos de edades semejante, siendo las mujeres la población de mayor riesgo (1, 2, 3, 4, 5, 6).

Los resultados del Estudio Prospectivo de la Diabetes en el Reino Unido (UKPDS) demostraron que en pacientes con DMNID con un régimen de control intensivo de la glucemia, ya sea por hipoglucemiantes orales o insulina disminuía el riesgo de complicaciones vasculares, respecto de aquellos con pobre control glucémico (7).

En la década del 80 los laboratorios de análisis clínicos implementaron un ensayo para la determinación de hemoglobina glicosilada (HbA1) como un

método de monitoreo del control glucémico a largo plazo (120 días aproximadamente). En 1982, Johnson y cols. desarrollaron una prueba para la determinación de albúmina, conjuntamente con otras proteínas glicadas, denominada Test de Fructosamina, la cual reflejaba el promedio de las concentraciones séricas de glucosa 10-20 días previos a su determinación (8).

Bajo condiciones de equilibrio metabólico los valores de Fruc se correlacionan fuertemente con los de HbA1c, pero como el recambio de las proteínas séricas es más rápido que el de la hemoglobina, cobra importancia la determinación de Fruc en las fluctuaciones del control glucémico, tal como se observa en estados metabólicos lábiles (9,10).

Los pacientes con DMNID presentan alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas que tienen relación directa con el grado de control glucémico y no siempre se manifiestan como un aumento en el nivel de los lípidos plasmáticos, sino por la presencia de lipoproteínas modificadas que tienen mayor carácter aterogénico, las cuales están involucradas en la formación de la placa de ateroma en el paciente diabético (11, 12).

El objetivo de este trabajo fue estudiar si existe una relación entre el grado de control glucémico, determinado mediante el test de Fruc, y los parámetros del perfil lipídico en una población de pacientes con DMNID de San Miguel de Tucumán.

Materiales y Métodos

Se estudiaron 95 pacientes con diagnóstico de DMNID, de ambos sexos (45 hombres y 50 mujeres), de edades comprendidas entre 35 y 65 años, normo y dislipémicos, tratados con dieta y/o hipoglucemiantes orales que concurrieron al Servicio de Endocrinología del Hospital Centro de Salud Zenón Santillán de San Miguel de Tucumán. Dichos pacientes fueron relacionados con un grupo control, compuesto por 60 individuos sanos (24 hombres y 36 mujeres), de edades semejantes, sin antecedentes familiares de Diabetes Mellitus y normolipémicos. A todos los pacientes se les confeccionó una detallada historia clínica y se les realizaron exámenes clínico, cardiológico (ECG y Rx de tórax) y de fondo de ojo. Las mujeres diabéticas y controles incluidas en este protocolo no recibieron tratamiento hormonal con anticonceptivos o terapia de reemplazo. No fueron incluidos en este es-

tudio pacientes diabéticos con antecedentes de enfermedad coronaria y/o nefropatía.

Las muestras de sangre de pacientes y sujetos controles fueron tomadas y procesadas en los laboratorios de la Cátedra de Práctica Hospitalaria de la Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia de la UNT, previo ayuno de 12 horas.

Los niveles séricos de Fruc se determinaron por el método de alcalinización del azul de tetrazolio NBT (Boehringer Mannheim Argentina); los de Glu, CT y Tg por técnicas enzimáticas, HDL-C Y LDL-C por métodos de precipitación (Wiener Lab). Todas las mediciones fueron realizadas en un espectrofotómetro Metrolab 1600 plus. Los niveles de Hb.A1c fueron determinados en un analizador DCA 2000 (Bayer). Finalmente se calculó la relación CT/HDL-C.

De acuerdo a las concentraciones de HbA1C, se establecieron 2 grupos de pacientes: I) Diabéticos Controlados ((DC) HbA1c \leq 8 %) y II) Diabéticos No Controlados ((DNC) HbA1c $>$ 8 %).

Los resultados se expresaron como la media \pm DS. Para el análisis estadístico se aplicó el test de Student (considerando significativos valores de $p < 0,05$), y el coeficiente de correlación de Pearson.

Resultados

Las características clínicas de los pacientes estudiados están resumidas en la Tabla 1. El grupo de DC estuvo constituido por 35 pacientes (16 hombres y 19 mujeres) representando el 37 % de los pacientes estudiados, y el de DNC por 60 pacientes (29 hombres y 31 mujeres). No se encontraron diferencias significativas entre ambos sexos en los parámetros evaluados. Los pacientes DC presentaron menor tiempo de evolución de la enfermedad, menor porcentaje de ingesta de alcohol y una actividad física ligeramente mayor que los DNC, a pesar de ser esta última muy baja para ambos grupos de diabéticos.

La Tabla 2 muestra el estado glucémico de los pacientes DC, DNC y sujetos controles, evaluado mediante las determinaciones de Glu, Fruc y HbA1c. Se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de diabéticos (Glu $p < 0,00005$, Fruc $p < 0,000005$, Hb A1c $< 0,0000005$), así como entre ambos grupos de pacientes diabéticos y sujetos controles.

En la Tabla 3 se observan los parámetros del perfil lipídico de los tres grupos. Todos los resulta-

dos obtenidos en el estudio de los lípidos fueron estadísticamente diferentes entre sujetos controles y diabéticos de ambos grupos. El análisis estadístico entre DC y DNC, mostró diferencias significativas solo para los valores de HDL-C ($p = 0,03$), Tg ($p = 0,008$) y el cociente CT/HDL-C ($p = 0,009$). Cuando se correlacionaron los valores de Fruc con los parámetros del perfil lipídico solo se encontró una ligera correlación con los niveles de Tg ($r = 0,4$) en el grupo DC.

Discusión

Diversos autores han utilizado la determinación de fructosamina sérica como una herramienta útil para el control glucémico a corto plazo en pacientes diabéticos, especialmente en aquellos con mayores fluctuaciones en los niveles de glucemia, ya que el recambio de las proteínas séricas es más rápido que el de la hemoglobina (9, 10, 13). En este trabajo el 37 % de los pacientes diabéticos presentó un buen control glucémico, de acuerdo con sus niveles de HbA1c. Sin embargo los valores de Fruc para este grupo no tuvieron una buena correlación con los de HbA1c ($r = 0,127$). El mismo comportamiento se observó en los pacientes DNC, lo cual indicaría que ambos parámetros se complementan pero no son comparables entre sí, ya que la HbA1c refleja la memoria glucémica de las 8 a 10 semanas anteriores a la determinación, mientras que la Fruc representa la de un período de 2 semanas (13).

Los valores de la Fruc en el suero pueden ser afectados por la disminución de los niveles de proteínas séricas, en especial de la albúmina. Esta variación podría ser minimizada, corrigiendo el valor de fructosamina con la concentración de las proteínas. Sin embargo, para la rutina clínica dicha corrección no es significativa, tal como lo demuestran los trabajos realizados en pacientes diabéticos, individuos sanos y modelos animales (14,15,16). En este estudio se realizó la corrección de Fruc con las proteínas séricas, sin encontrar diferencias significativas (dato no mostrado) ya que los valores de estas últimas en todos los pacientes estuvieron dentro de los rangos de referencia para el método empleado (6,1-8,1 g/dl).

En los DNC, comparados con los DC, se encontró un ligero aumento en los niveles de Tg y una

disminución de HDL-C, que lleva a un aumento del cociente CT/HDL-C ($p = 0,008$; $p = 0,028$ y $p = 0,009$ respectivamente). Estas alteraciones del perfil lipídico son las más frecuentemente asociadas a la DMNID (17, 18). Los niveles de Tg en los pacientes estudiados no fueron muy elevados, probablemente porque la mayoría de ellos estuvieron tratados con hipoglucemiantes orales del tipo de las sulfonilureas las cuales reducen significativamente los niveles de Tg, como fue reportado por algunos autores (19, 20). No se encontraron diferencias significativas en los valores de CT y LDL-C en los pacientes estudiados, los cuales estuvieron dentro del rango de normalidad, coincidiendo de este modo con otros autores (21, 22).

Las alteraciones de los lípidos no siempre se manifiestan con un aumento de los mismos, sino por la presencia de lipoproteínas modificadas que tienen mayor carácter aterogénico como pequeñas y densas LDL, lipoproteínas glicadas y oxidadas, que contribuyen a acelerar el proceso de aterosclerosis (11, 12, 22, 23, 24, 25).

Diversos autores demostraron la existencia de una asociación lineal entre el grado de control glucémico y el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con DMNID (21, 23, 26). En el presente trabajo no se encontró correlación entre la Fruc como índice de control glucémico, y los parámetros del perfil lipídico de los pacientes estudiados.

Conclusión

- La determinación de Fruc sérica es una metodología simple, económica y aceptable que permite diferenciar poblaciones normales y diabéticas, como también conocer el grado de control glucémico a corto plazo, en los pacientes con DMNID.

- No es un parámetro que guarde relación con los niveles de los lípidos plasmáticos en los pacientes con DMNID.

Agradecimientos

A los laboratorios WIENER LAB y BOEHRINGER MANNHEIM, por la donación de los reactivos utilizados en el presente trabajo.

Nota

Datos preliminares de este trabajo fueron presentados en las XIV Jornadas de la Sociedad de Biología de Tucumán, realizadas en Tafí del Valle (Tucumán) en Octubre de 1997.

Bibliografía

- 1- Herman J.B., Medalie J.H., Goldbourt U. 1977. Differences in cardiovascular morbidity and mortality between previously known and newly diagnosed adult diabetics. *Diabetologia* **13**: 229-234.
- 2- Kannel W.B., McGee D.L. 1979. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham Study. *Circulation* **59**: 8-13.
- 3- West K., Ahuja M., Bennett P., Czyzyk A., De Acosta O., Fuller J., Grab B., Grabauskas V., Jarrett R., Kosaka K. et al. 1983. The role of circulating glucose and triglyceride concentrations and their interactions with other risk factors as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from the WHO multinational study. *Diabetes Care*, 6(4): 361-369.
- 4- Reunanen A. 1983. Mortality in type 2 Diabetes. *Ann Clin Res*: 15 Suppl **37**: 26-28.
- 5- Barrett-Connor E.L., Cohn B.A., Wingard D.L., Edelstein S.L. 1991. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischaemic heart disease in women than in men?. *JAMA* **265**: 627-631.
- 6- Kleimman J.C., Donahue R.P., Harris M.I., Finucane F.F., Madans J.H., Brock D.B. 1988. Mortality among diabetics in a national health sample. *Am J Epidemiol* **128**: 389-401.
- 7- UK Prospective Study (UKPDS) Group. 1998. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* **352**: 837-853.
- 8- Johnson R.N., Metcalf P.A., Baker J.R. 1982. Fructosamine: a new approach to the estimation of serum glycosylprotein. An index of diabetic control. *Clin Chim Acta* **127**: 87-95.
- 9- Henrichs H.R. 1990. Diagnosis of the diabetic metabolic status using fructosamine (and HbA1c) determination. The glycation quotient Glyc-Q, the glycation nomogram. *Wien Klin Wochenschr Suppl* **180**: 64-69.
- 10- Islam N., Akhter J., Kayani N., Khan M.A. 1993. Fructosamine: an alternative assessment of past glycaemic control in developing countries. *JPMA J Pak Med Assoc* **11**: 238-40.
- 11- Brown W.V. 1994. Lipoprotein disorders in Diabetes Mellitus. *Med Clin North Am* **78**: 143-161.
- 12- Austin M.A., Hokanson J.E. 1994. Epidemiology of triglycerides small dense low density lipoprotein and lipoprotein "a" ask Risk Factors of Coronary Heart Diseases. *Med Clin North Am* **78**: 99-115
- 13- Beisswenger P.J., Healy J.C., Schultz E.K. 1993. Glycosylated serum proteins and glycosylated hemoglobin in the assessment of glycemic control in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* **42**: 989-92.
- 14- Oimomi M., Masuta S., Sakai M., Ohara T., Hata F., Baba S. 1989. Influence of serum protein levels on serum fructosamine levels. *Jpn J Med* **28**: 312-15.
- 15- Das B.S., Satpathy S.K., Mohanty S., Bose T.K. 1992. Influence of serum albumin and total protein on fructosamine measurement. *Indian J Med Res* **96**: 60-64.
- 16- Jensen A.L. 1993. Various protein and albumin corrections of the serum fructosamine concentration in the diagnosis of canine diabetes mellitus. *Vet Res Commun* **17**: 13-23.
- 17- Steiner G. 1997. Diabetes and Atherosclerosis-a Lipoprotein Perspective. *Diabetic Medicine* **14**: S38-S44.
- 18- Ginsberg H.N. 1996. Basic Mechanisms underlying the common hypertriglyceridemia and low HDL-cholesterol levels. *Diabetes* **45**: 3: S27-S30.
- 19- Reaven G.M. 1983. Effects of glipzide treatment on various aspects of glucose, insulin and lipid metabolism in-patients with non insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* **75**: 8-14.
- 20- Taskinen M.R., Beltz W.F., Harper I., Fields R.M., Schonfeld G., Grundy S.M., Howard B.V. 1986. Effects of NIDDM on very low-density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein-B metabolism. Studies before and after sulfonylurea therapy. *Diabetes* **35**: 1268-1277.
- 21- Steiner G. 1999. Risk Factors for Macrovascular Disease in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* **22** (suppl.3): c6-c9.
- 22- Iwai M, Yoshino G., Matsushita M., Matsuba K., Kazumi T., Baba S. 1990. Abnormal lipoprotein composition in normolipemic diabetic patients. *Diabetes Care* **13**: 792-96.
- 23- Oki J C. 1995. Dyslipemia in patients with diabetes mellitus. Classification and risks and benefits of therapy. *Pharmacotherapy* **15**: 317-337.
- 24- Bar-on H. 1996. Diabetic Dyslipidemia: Effects of diabetes control, diet and drug therapy. *Isr J Med Sci* **32**: 397-406.
- 25- Semenovich C.F., Heinecke J.M. 1997. The mystery of diabetes and atherosclerosis time for a new plot. *Diabetes* **46**: 327-334.
- 26- Hanssen K.F. 1997. Blood glucose control and microvascular and macrovascular complications in diabetes. *Diabetes* **46**: 2: S101-S103.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes diabéticos estudiados

VARIABLES	Diabéticos Controlados	Diabéticos No Controlados
n	35	60
Edad (años)	55 ± 9	53 ± 11
Evolución enfermedad (años)	6 ± 2	11 ± 3
BMI (Kg/m ²)	29,8 ± 5,1	27,3 ± 4,7
Hipertensión Arterial	57%	55%
Tabaquismo	20%	20%
Ingesta de alcohol	4%	20%
Actividad Física	7%	4%

Tabla 2. Estado glucémico de los pacientes diabéticos

Grupos	Glucosa (mg/dl)	Fructosamina (mmol/l)	Hb A1c (%)
Pacientes diabéticos controlados n=35	106 ± 42	2,96 ± 0,86	7,0 ± 0,7
Pacientes diabéticos no controlados n=60	182 ± 102	4,20 ± 1,13	12,2 ± 2,9
Sujetos controles n= 60	81 ± 9	2,00 ± 0,46	5,4 ± 0,1

Tabla 3. Perfil lipídico encontrado en los distintos grupos estudiados

Grupos	CT mg/dl	HDL - C mg/dl	LDL - C mg/dl	Tg mg/dl	C.T./HDL-C
Pacientes diabéticos controlados n=35	191 ± 50	41 ± 7	128 ± 45	131 ± 60	4,5 ± 1,3
Pacientes diabéticos no controlados n=60	192 ± 49	37 ± 8	127 ± 42	177 ± 102	5,5 ± 2,1
Sujetos controles n=60	181 ± 14	48 ± 6	112 ± 14	99 ± 21	3,8 ± 0,5