

Utilidad de la medición de fructosamina como indicador de control en pacientes con diabetes gestacional y pregestacional

RAÚL DELGADO M.^{1,a}, VICTORIA NOVIK A.^{2,3},
FELIPE CARDEMIL M.^{4,5}, DIEGO SANTANDER A.⁶

¹Laboratorio Clínico, Hospital Eduardo Pereira, Valparaíso.

²Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.

³Servicio de Medicina, Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar.

⁴Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Barros Luco Trudeau, Santiago de Chile.

⁵Programa de Doctorado en Salud Pública. Escuela de Medicina. Universidad de Chile.

⁶Hospital de Mejillones
^aBioquímico, MSc.

La investigación realizada correspondió a la tesis de Raúl Delgado para optar al grado de Magíster en Análisis Clínico otorgado por la Universidad de Valparaíso, y fue apoyada por la empresa Wiener lab, la cual a través de su filial Labin Chile SA, proporcionó los reactivos necesarios para realizar este estudio. Ninguna tuvo participación en el diseño, acceso a los datos, resultados, ni participación en las conclusiones.

Recibido el 19 de julio de 2010, aceptado el 11 de agosto de 2011.

Correspondencia a:
Dra. Victoria Novik Assael
Dirección. Asturias 1750
casa 6, Viña del Mar Alto.
E-mail: victorianovik@gmail.com

Plasma fructosamine to evaluate metabolic control among women with gestational diabetes

Background: Metabolic control of diabetic pregnant women is assessed using glycated hemoglobin (HbA1c) levels and fasting blood sugar. Another glycated protein, namely fructosamine, can be an indicator of average glucose levels during the last three weeks. **Aim:** To evaluate plasma fructosamine as an indicator of glycemic control in women with gestational diabetes. **Patients and Methods:** Prospective cohort study of 41 pregnant women aged 30 to 37 years, with gestational and pre-gestational diabetes. Blood glucose, HbA1c, fructosamine were measured. Newborn weight, and other prenatal and postnatal variables, were used to evaluate the correlation between metabolic control and the presence or absence of macrosomia. **Results:** The correlation observed between fructosamine and fasting blood glucose ($r = 0.627, p < 0.001$) was superior to that of HbA1c and blood glucose ($r = 0.516, p < 0.001$). No association was observed between macrosomia and levels of fructosamine, nor between the other studied variables. **Conclusions:** Fructosamine levels were not associated with macrosomia, but it could be better for the evaluation of glycemic control in patients with gestational diabetes since it allows short-term monitoring.

(Rev Med Chile 2011; 139: 1444-1450).

Key words: Fetal macrosomia; Fructosamine; Gestational diabetes.

La diabetes gestacional (DG) es un tipo de alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono pesquisada por primera vez durante el embarazo^{1,2}. En Chile, su prevalencia es de 3% a 5%, aumentando hasta 10% a 14% si se considera sólo a las embarazadas con factores de riesgo diabético^{3,4}. La diabetes pregestacional (DpG) representa sólo el 10% de casos, y está conformada por pacientes diagnosticadas previamente como diabetes mellitus (DM) tipo 1, DM tipo 2 y también las que presentaban algún grado de intolerancia a la glucosa previo al embarazo⁵.

La DG se asocia a complicaciones maternas y perinatales, siendo la macrosomía la más frecuente⁵⁻⁷. La detección precoz de la DG es un pilar fundamental en el control obstétrico de la mujer embarazada, y se ha demostrado que un estricto

control glicémico durante el período de gestación mejora la calidad del embarazo y reduce sustancialmente los riesgos materno-fetales a tasas similares a las observadas en mujeres no diabéticas^{2,8,9}.

Las mediciones de glicemia pueden fluctuar, es por eso que desde hace varios años se ha estado trabajando en el estudio de marcadores que reflejen más fielmente el estado real del control glicémico de la paciente¹⁰. En 1971, Trivelli demostró que la unión de un azúcar con una fracción de hemoglobina podía servir como marcador del control glicémico en los pacientes diabéticos¹¹. Esto debido a que el aumento progresivo en los niveles de azúcares sanguíneos, provoca reacciones de tipo no enzimáticas principalmente con proteínas, y en menor grado con lípidos y ADN, para formar productos de glicosilación¹². En los seres

humanos, este proceso fue descrito primeramente para la hemoglobina, iniciando así el estudio y la medición de la fracción glicosilada de la hemoglobina. Actualmente, la fracción de hemoglobina glicosilada más utilizada y estandarizada para el control del paciente diabético es la A1c (HbA1c). Esta medida ha sido muy útil pues proporciona una estimación promedio de las glicemias en los últimos 2 a 3 meses, dada por la vida media del eritrocito en circulación¹³.

En 1982 Johnson y su grupo acuñaron el nombre de fructosamina (FRU) para referirse a todo el grupo de proteínas plasmáticas glicosiladas, aun cuando en la práctica refleja básicamente la concentración de albúmina glicosilada¹⁴. Esta medición da cuenta del nivel medio de glicemia en las últimas 2 a 3 semanas, dada por la vida media de la albúmina sérica, y tiene la ventaja de ser un método simple, rápido, de bajo costo, preciso y factible de automatizar^{15,16}. La mayor utilidad descrita de la medición de las proteínas glicosiladas radica en el monitoreo del control metabólico de la DG¹⁶.

Las alteraciones metabólicas propias del embarazo podrían modificar el valor porcentual de la HbA1c, y además los valores de ésta que refieren los diferentes laboratorios en el mundo, tanto para mujeres sanas embarazadas y más aun en las con DG, difieren en el valor de corte¹⁷. La estandarización de la medición de FRU en pacientes con DG tiene la ventaja de brindar información del estado glicémico de la paciente a más corto plazo y de manera más estándar¹⁸⁻²⁰. A pesar de esto, algunos problemas de calibración y de condiciones de reacción, además de algunas diferencias entre pacientes con distintos niveles de albuminemia, han limitado su aceptación como índice del control glicémico^{15,16}.

El objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad clínica de la FRU plasmática como indicador de control glicémico en pacientes con DG, o diabetes pregestacional (DpG) determinando su correlación con los niveles de glicemia, HbA1c y la presencia o ausencia de macrosomía fetal, complicación claramente asociada al mal control glicémico durante el embarazo²¹.

Pacientes y Métodos

Se realizó un estudio de cohorte prospectiva compuesto por 41 mujeres embarazadas catalo-

gadas como DG o DpG, que durante junio de 2007 y diciembre de 2008 fueron controladas en el policlínico de Endocrinología del Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar (HGF), y que manifestaron su aprobación para el uso de los datos a través de un consentimiento informado. Este estudio contó con la aprobación del comité ético científico del HGF. A cada paciente se le tomó una muestra de sangre venosa en ayunas en cada control programado, asistiendo cada paciente a entre 1 y 5 controles, dependiendo del caso. Las muestras fueron congeladas y almacenadas para la determinación posterior de glicemia, HbA1c, FRU, albuminemia y proteinemia. No se determinó la glicemia post prandial, que no se mide en el control de rutina de este grupo de pacientes en el HGF.

Se registró la edad (EDM), talla, peso e índice de masa corporal (IMC) de la madre al diagnóstico de DG, número de embarazos previos (NE), tipo de diabetes diagnosticada (TDD), edad gestacional al diagnóstico (EGD), antecedentes familiares de diabetes (AFD), diabetes gestacional previa (DGP) y macrosomía fetal previa (MMP). Para cada control se registró la fecha del control, edad gestacional (EG), el peso de la madre y los resultados de las determinaciones de glicemia de ayunas (Gli), HbA1c, FRU, proteínas totales y albúmina. Además, se registró la fecha de parto, la edad gestacional al parto (EGP), el peso (PRN) y talla del recién nacido. La macrosomía en los recién nacidos (RN) se registró de acuerdo al tamaño fetal para la EG. En el caso de los RN de término se consideró como macrosomía un peso al nacer mayor o igual a 4.000 g.

Análisis de laboratorio

La determinación de FRU se realizó calorimétricamente, método basado en la capacidad de la FRU presente en el suero del paciente de reducir el reactivo nitroblue tetrazolio en medio alcalino y dar lugar a un cromógeno. El valor normal considerado fue: 205-285 $\mu\text{mol/L}$. Las mediciones de FRU, Gli, albúmina y proteínas totales fueron realizadas en un equipo automatizado Konelab 60i (Thermo Clinical Labsystems, Espoo, Finlandia), utilizando reactivos Wiener lab® FRU AA, Glicemia AA, Albúmina AA y Proteínas totales AA respectivamente.

La determinación de la HbA1c (%) se realizó utilizando reactivo Ortho Clinical Diagnostics mediante un procedimiento inmunoturbidimétri-

co de inhibición, en equipo automatizado Vitros 5.1FS (Ortho Clinical Diagnostics, Rochester, NY) de Johnson & Johnson company. El valor aceptado como buen control glicémico es < de 7%^{17,20}, incluso algunas guías clínicas sugieren < de 6 ó 6,5%, pero en este estudio no se utilizó un valor corte, sino que la correlación entre HbA1c, glicemia y FRU. No fue corregido el valor de HbA1c de acuerdo al grado de anemia.

Algunos autores sugieren que las determinaciones de FRU deben ser corregidas por los niveles séricos de albúmina o proteinemia como una forma de compensar las pérdidas fisiológicas o patológicas de estas proteínas y así entregar un valor más confiable de FRU. Para analizar esta compensación y estudiar su efecto en los niveles netos de FRU y su trascendencia en las conclusiones de este estudio, los valores de FRU fueron calculados corregidos por albúmina (FRUa) y FRU corregida por proteínas totales (FRUp).

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados en Stata SE. Las variables fueron descritas mediante medianas y rango intercuartil (RIC) en el caso de las variables continuas, y mediante porcentajes y frecuencias en el caso de las variables categóricas. Se utilizó Mann Whitney para comparación de medianas, y test exacto de Fisher para variables categóricas. Se utilizó distribución no paramétrica debido a que la mayoría de las variables la presentaban, evaluado con Shapiro Wilk, y a que no se cumplía el supuesto de normalidad exigido para los grupos en análisis (41 pacientes en total, 14 pacientes en un grupo y 27 en el otro). Se estableció la asociación entre variables cuantitativas mediante la prueba de correlación de Pearson (94 muestras). Se consideró $\alpha = 0,05$.

Resultados

Durante el período de estudio, se analizaron 94 muestras de sangre procedentes de 53 mujeres embarazadas que comenzaron en el seguimiento, cuya mediana de edad (RIC) fue de 34,5 (30-37) años. La edad mínima fue de 21 años y la máxima de 43 años. La mediana de peso corporal, talla e IMC al inicio del embarazo fueron de 72,5 (62-83) kg, 1,56 (1,53-1,60) m, y 30,5 (26-34) respectivamente. Al cierre del estudio, 41 mujeres habían completado

su embarazo en el centro de estudio, por lo que fue el número de pacientes que se analizó.

La mediana de EGD fue 16 (12,5-23,5) semanas, y de EGP fue 38 (37-39) semanas. Del total de RN (n = 41), 14 fueron macrosómicos (34,1%) y 27 no macrosómicos (65,9%). Los primeros tuvieron una mediana de PRN de 4.260 (4.050-4.450) g, con un peso mínimo de 4.010 g y máximo de 5.360 g. En los recién nacidos no macrosómicos, la mediana fue 3.315 (2.900-3.570) g, con un peso mínimo de 2.520 g y un máximo de 3.960 g (Tabla 1).

Treinta y cuatro mujeres (64,1%) presentaban antecedentes familiares de diabetes; 25 (47,1%) tuvieron un número superior o igual a tres embarazos previos; 27 (50,9%) fueron catalogadas como DG, y 14 (26,42%) como DpG debido a que presentaban niveles alterados en etapas precoces del embarazo (antes de las 20 semanas). Once mujeres (20,7%) presentaron DG en embarazo previo y 11 pacientes (20,7%) presentaban macrosomía en algún embarazo previo.

Para el estudio de las variables analíticas HbA1c, Gli, FRU, FRUa y FRUp, se consideró la primera medición de cada paciente (n = 41), ya que era el único valor presente en todas las pacientes, y además, el que podría haber presentado más diferencias, pues era previo a iniciar tratamiento. La población de pacientes con embarazos a término con DG y DpG estudiadas se clasificó en dos grupos: aquellas que tuvieron RN no macrosómicos y aquellas que tuvieron RN macrosómicos. En estos grupos, la mediana de HbA1c fue 6,1% (5,7-6,9) y 6,5% (5,6-7,0), respectivamente; la mediana de Gli fue 85 mg/dL (75-98) y 85 mg/dL (78-98), respectivamente y la mediana de FRU fue de 229,1 $\mu\text{mol/L}$ (212,9-248,7) y 224,7 $\mu\text{mol/L}$ (211,7-233,2), respectivamente (Tabla 2).

Al analizar la diferencia entre los valores de FRU al primer control (n = 41) y las variables cualitativas AFD, TDD, DGP, MMP y PRN, no se apreció diferencia significativa (Tabla 3, Figura 1). Al evaluar asociación entre macrosomía y las variables AFD, TDD, DGP y MMP, tampoco se apreció relación significativa.

Para el análisis de correlación, se utilizó una muestra por cada control registrado, considerando las muestras de pacientes que tenían más de un control (n = 94). La correlación entre las variables analíticas HbA1c, Gli, FRU, FRUa, FRUp se muestra en la Tabla 4. Las correlaciones FRU/Gli

Tabla 1. Distribución de las variables cuantitativas en el grupo de embarazadas con DG y DpG estudiadas (n = 41)

Variable	Mediana (RIC)	
Edad de la madre al diagnóstico (años)	34,5 (30-37)	
IMC de la madre al diagnóstico	30,5 (26-34)	
Edad gestacional al diagnóstico (semanas)	16 (12,5-23,5)	
Peso del recién nacido al nacer (gr)	< 4.000 gr. (n = 27)	3.315 (2.900 - 3.570)
	≥ 4.000 gr. (n = 14)	4.260 (4.050 - 4.450)
Edad gestacional al parto (semanas)	38 (37-39)	

RIC: Rango Intercuartil. DG: Diabetes gestacional. DpG: Diabetes pre gestacional.

Tabla 2. Mediana de las variables analíticas en el primer control en el grupo de embarazadas con DG y DpG estudiadas (n = 41)

Variable	PRN (< 4.000 g) n = 27	PRN (≥ 4.000 g) n = 14	Valor de p [†]
HbA1c (%)	6,1% (5,7-6,9)	6,5% (5,6-7,0)	0,863
Gli (mg/dl)	85 (75-98)	85 (78-98)	0,737
FRU (μmol/L)	229,1 (212,9-248,7)	224,7 (211,7-233,2)	0,516
FRUa (μmol/L)	259 (240-282)	249 (236-277)	0,364
FRUp (μmol/L)	255 (231-268)	241,5 (223-257)	0,424

HbA1c: Hemoglobina glicosilada; Gli: Glicemia de ayuno; FRU: Fructosamina plasmática; FRUa: Fructosamina corregida por albúmina; FRUp: Fructosamina corregida por proteinemia; PRN: Peso del recién nacido. DG: diabetes gestacional. DpG: diabetes pregestacional. *Datos entregados como mediana (Rango Intercuartil). †Mann Whitney.

Tabla 3. Diferencia de valores de Fructosamina (μmol/L) en el primer control entre variables cualitativas, en el grupo de embarazadas estudiadas (n = 41)

Variable	Fructosamina mediana (RIC)	Valor de p [†]
AFD	Sí	221,3 (211,5-242,7)
	No	237,8 (230,6-248,7)
TDD	DG	228,45 (215,7-256,2)
	DpG	223,9 (207,1-238,9)
DGP	Sí	234,2 (210,6-261,5)
	No	220,1 (211,5-240,1)
MMP	Sí	221,3 (210,4-233,4)
	No	218,5 (212,9-259,4)
PRN	< 4.000 g	224,7 (211,7-233,2)
	≥ 4.000 g	229,1 (212,9-248,7)

FRU: Fructosamina plasmática; AFD: Antecedentes familiares de Diabetes; TDD: Tipo de Diabetes diagnosticada; DG: Diabetes gestacional; DpG: Diabetes pregestacional; DGP: Diabetes gestacional previa; MMP: Macrosomía previa; PRN: Peso del recién nacido. RIC: Rango Intercuartil. †Mann Whitney.

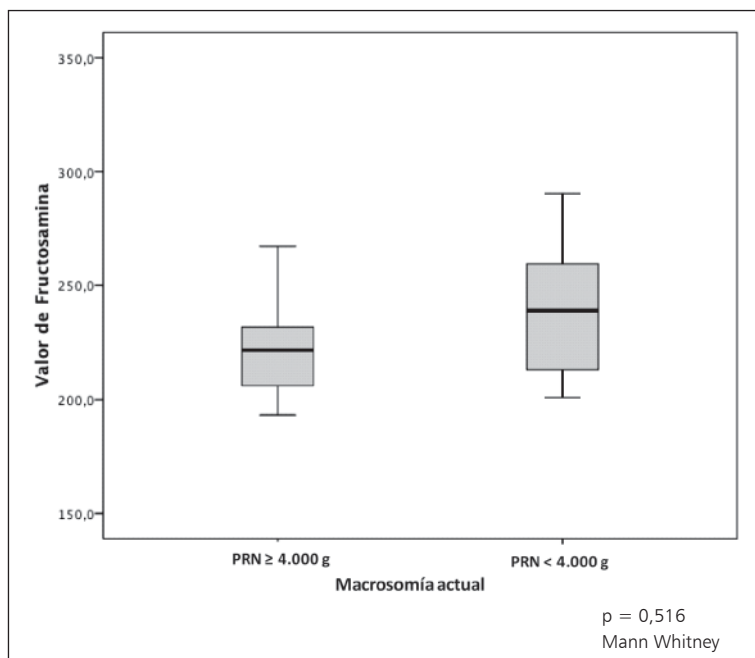


Figura 1. Mediana de Fructosamina en el primer control según presencia o ausencia de macrosomía en el embarazo (n = 41).

Tabla 4. Correlación entre las variables analíticas estudiadas de muestras de cada control en una cohorte de embarazadas con Diabetes Gestacional o pre Gestacional (n = 94)

		HbA1c (%)	Gli (mg/dL)	FRUa (μmol/L)	FRUp (μmol/L)
FRU (μmol/L)	Pearson	0,452	0,627	0,873	0,865
	Valor de p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
HbA1c (%)	Pearson	-	0,516	0,356	0,349
	Valor de p	-	< 0,001	0,006	0,007
Gli (mg/dL)	Pearson	-	-	0,498	0,446
	Valor de p	-	-	< 0,001	< 0,001

HbA1c: Hemoglobina glicosilada; Gli: Glicemia de ayuno; FRU: Fructosamina plasmática; FRUa: Fructosamina corregida por albumina; FRUp: Fructosamina corregida por proteinemia.

de ayunas, FRU/HbA1c y Gli de ayunas/HbA1c, tuvieron coeficientes de correlación de Pearson de 0,627; 0,452 y 0,516 respectivamente, siendo todas estadísticamente significativas.

Discusión

En el grupo de pacientes embarazadas estudiadas, la prevalencia de macrosomía observada fue de 34,15%, sin apreciarse asociación significativa con antecedentes familiares de diabetes, tipo de

diabetes, DG previa y macrosomía en embarazo previo. La prevalencia de macrosomía en el HGF (estudio no publicado) el año 2007 fue de 13%. La mayor prevalencia de macrosomía en el grupo de pacientes con DG o DpG puede deberse en parte al mal control metabólico (HbA1c más elevada en pacientes con macrosomía (p = 0,863) o al elevado IMC encontrado en la muestra (30,5 mt/k²). No hubo asociación significativa entre los resultados obtenidos de FRU y las variables cualitativas de la población AFD, TDD, DGP, MMP y PRN, lo que

apoya el que los valores de FRU en las pacientes embarazadas con diabetes no se vieron afectados por estas variables.

Al analizar los resultados de las variables analíticas HbA1c, Gli de ayunas y FRU en función de los dos grupos de pacientes estudiados ($PRN < 4.000$ g y $PRN \geq 4.000$ g), resulta interesante señalar que no hubo diferencias significativas entre los valores de FRU obtenidos entre el grupo de pacientes que presentó macrosomía y aquellas que no presentaron, resultados que indican que los niveles de FRU medidos durante el embarazo no se asociaron a macrosomía en este grupo de mujeres con DG y DpG. De igual manera, los valores de Gli de ayunas y de HbA1c tampoco se asociaron a macrosomía. Una explicación posible es la limitada fluctuación de glicemias en este grupo de pacientes¹⁶ o el número pequeño de la muestra.

Existió una pobre correlación entre los valores de FRU y HbA1c ($r = 0,452$, $p < 0,05$). A pesar de que ambas determinaciones miden la concentración de proteínas glicadas, probablemente sean las diferencias bioquímicas, metabólicas, y tiempos de vida media que existen entre estos metabolitos, además de la falta de estandarización en las mediciones de HbA1c debido a los cambios propios del embarazo, las que expliquen esta poca correlación²². Por otra parte, se ha descrito que FRU se relaciona mejor con GA en pacientes con pobre control metabólico¹⁶.

Al evaluar la correlación entre las determinaciones de FRU y las de Gli, se observó un coeficiente de correlación de Pearson de 0,627 ($p < 0,05$), superior a la mostrada entre Gli con HbA1c, y FRU con HbA1c. Este resultado refuerza el uso de la determinación de FRU como indicador del control glicémico en pacientes con DG y DpG, considerando además que este ensayo se puede repetir cada 3 semanas, lo que a diferencia de la HbA1c, permitiría realizar más controles durante el período de gestación y evaluar los cambios en el tratamiento a corto plazo. La determinación de FRU plasmática en la DG se ha propuesto como un complemento a las mediciones de Gli y HbA1c. Su fácil cuantificación y bajo costo por determinación son comparables a las mediciones de Gli, pero sus beneficios desde el punto de vista del control metabólico son similares a los de las mediciones de HbA1c. El costo de la determinación de FRU es similar a la de Gli, siendo la de la HbA1c 4 veces mayor.

Una de las desventajas para el uso de FRU como indicador del control glicémico en pacientes diabéticos, es la dependencia que algunos autores han observado con los valores proteinemia y albuminemia, en especial en aquellos pacientes que presentan proteinuria. Sin embargo, en este estudio, donde los valores promedio de proteinemia y albuminemia en embarazadas con diabetes durante el embarazo se encontraron dentro de los rangos de normalidad ($6,8 (\pm 0,6)$ g/dL y $3,8 (\pm 0,3)$ g/dL respectivamente), no hubo diferencias significativas entre los valores de FRU y los de FRU corregidos por albúmina y por proteínas totales.

Un artículo reciente²³ demostró que la medición de FRU fue útil para predecir un elevado riesgo de malformaciones fetales al ecocardiograma, cuando se iniciaban los controles del embarazo en forma tardía, lo cual mantiene a la FRU como un examen vigente en este grupo de pacientes, siendo una de las ventajas para su uso.

En conclusión, no se apreció asociación significativa entre los valores de FRU y la presencia de macrosomía en pacientes con DG y DpG. Existió una mejor correlación entre los valores de FRU y los de Gli de ayunas que entre los de HbA1c y ésta. Hacen falta más estudios para analizar este indicador, pero parece ser una buena herramienta a la hora de analizar el control metabólico en pacientes con DG y DpG.

Referencias

1. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007; 30: S42-7.
2. Gobierno de Chile. Ministerio de Salud. Resultados I Encuesta de Salud, Chile 2003. www.minsal.cl [Consultado el 6 de diciembre de 2009].
3. Huidobro A, Fulford A, Carrasco E. Incidencia de diabetes gestacional y su relación con obesidad en embarazadas chilenas. *Rev Med Chile* 2004; 132: 931-8.
4. Mella I, López G, Durruty P, García de los Ríos M. Frecuencia de Diabetes Gestacional en embarazadas en riesgo diabético de Santiago, Chile. *Bol of Sanit Panam* 1990; 109: 342-9.
5. Lombardo M, Salas I, Bassas E, Perea R. Diabetes Gestacional: Estudio prospectivo de los parámetros analíticos obtenidos en el test de O'Sullivan como factor de riesgo de macrosomía y de parto por cesárea. *Av Diabetol* 2003; 19: 65-72.
6. Nazer J, Ramírez R. Recién nacido hijo de madre diabé-

- tica. *Manual de Neonatología*. Edición Servicio Neonatología. Hospital Clínico Universidad de Chile 2001.
7. Nazer J, García M, Cifuentes L. Malformaciones congénitas en hijos de madres con diabetes gestacional. *Rev Med Chile* 2005; 133: 547-54.
 8. O'Sullivan J, Mahan C. Criteria for oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13: 278-85.
 9. Mosca A, Paleari R, Dalfrà M, Di Cianni G, Cuccuru I, Pellegrini G, et al. Reference Intervals for Hemoglobin A1c in Pregnant Women: Data from an Italian Multicenter Study. *Clin Chem* 2006; 52: 1138-43.
 10. Muñoz E, Bonne O, Abreu M, Valdés C. Utilidad de la fructosamina sérica en pacientes diabéticos. *Rev Cubana Med Milit* 1997; 26: 75-9.
 11. Trivelli L, Ranney H, Lai H. Hemoglobin component in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1997; 284: 355-7.
 12. Nuttall F, Khan M, Gannon M. Peripheral glucose appearance rate following fructose ingestion in normal subjects. *Metabolism* 2000; 49: 1565-71.
 13. Gugliucci A. Glicación de proteínas: Rol protagónico de la hiperglicemia en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. *Rev Med Uruguay* 2000; 16: 58-75.
 14. Johnson R, Metcalf P, Baker J. Fructosamine: a new approach to the estimation of serum glycosylprotein. An index of diabetic control. *Clin Chim Acta* 1983; 127: 87-95.
 15. Romay CH. Fructosamina: Su evaluación y utilidad clínica. *Rev Cubana Endocrinol* 1997; 8: 165-70.
 16. Paroni R, Ceriotti F, Galanello L, Batista Leoni G, Panico A, Scurati E, et al. Performance characteristics and clinical utility of an enzymatic method for the measurement of glycated albumin in plasma. *Clinical Biochemistry* 2007; 40: 1398-405.
 17. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2010; 33: S62-9.
 18. Jerntorp P, Sundkvist G, Fex G, Jepssson J. Clinical utility of serum fructosamine in diabetes mellitus compared with hemoglobin A1c. *Clin Chim Acta* 1988; 175: 135-42.
 19. Li K, Yang H. Value of fructosamine measurement in pregnant women with abnormal glucose tolerance. *Chin Med J* 2006; 119: 1861-5.
 20. True MW. Circulating biomarkers of glycemia in diabetes management and implications for personalized medicine. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3: 743-7.
 21. Chitayat L, Zisser H, Jovanovic L. Continuous monitoring during pregnancy. *Diabetes technology and therapeutics* 2009; 11: S105-11.
 22. Cohen R, Holmes Y, Chenier T, Joiner C. Discordance between HbA1c and fructosamine. Evidence for a glycosylation gap and its relation to diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 163-7.
 23. Nogueira Z, Brum A, Lima C, Braganca R, Ribeiro C, Vieira A. Congenital cardiopathies screening associated with diabetes mellitus using maternal fructosamine plasma concentration. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2010; 32: 66-71.