



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

RELACION DE LOS NIVELES DE
1,5 – ANHIDROGLUCITOL SERICO CON
LA HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS
TIPO 2 CON DIFERENTE GRADO DE
CONTROL GLICEMICO EN EL
HOSPITAL CAYETANO HEREDIA

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

ELSA ROSA NEIRA SÁNCHEZ

LIMA – PERÚ

2017

ASESOR

DOCTOR JAIME EDUARDO VILLENA CHAVEZ

PROFESOR PRINCIPAL DE LA FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA

Financiamiento:

Esta tesis ha sido autofinanciada en su totalidad.

Declaración de Conflicto de Intereses:

La autora declara no tener conflictos de interés

Agradecimientos:

Al Dr. Jaime Villena Chávez, Médico Endocrinólogo del Hospital Cayetano Heredia, por su guía y asesoría en la Tesis.

Al Dr. Luciano Poletti Ferrara, Médico Patólogo del Laboratorio ANGLOLAB, por brindarnos las instalaciones y equipos de su laboratorio para procesar las muestras.

Al Dr. José Luis León Vega, Médico Patólogo, por permitirnos procesar las muestras en el Laboratorio del Hospital Nacional del Hospital Arzobispo Loayza.

Al Dr. César Loza Munarriz, Médico Nefrólogo del Hospital Cayetano Heredia, por su asesoría estadística.

Al Sr. Hirotaka Ishibashi, de Glycomark, Inc, por el apoyo y la donación de los reactivos de 1,5 – Anhidroglucitol utilizados en la realización del estudio.

Dedicatoria:

A mis padres, José Antonio y Elsa, por su apoyo y compañía constante.

En memoria de mi tía Mérici, quien me enseñó el camino de la Medicina y cuyo cariño, ejemplo y recuerdo guían cada día de mi vida.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	
SUMMARY	
INTRODUCCION	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
MARCO TEORICO.....	3
JUSTIFICACION DEL ESTUDIO	12
OBJETIVOS	13
METODOLOGIA	14
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	14
2. POBLACION.....	14
3. MUESTRA.....	15
4. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES.....	16
5. PROCEDIMIENTOS Y TECNICAS	17
6. CONSIDERACIONES ETICAS	20
7. PLAN DE ANALISIS.....	21
RESULTADOS.....	23
DISCUSION	27
CONCLUSIONES	32
RECOMENDACIONES	33
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	34
ANEXOS	

RESUMEN

El 1,5 – anhidroglucitol (1,5-AG) refleja las excursiones glicémicas en estados postprandiales.

Objetivos: Determinar la correlación de los niveles de 1,5-AG sérico con la hemoglobina glicosilada (HbA1C) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con diferente grado de control glicémico.

Materiales y Métodos: Estudio descriptivo, transversal y analítico que se realizó en pacientes del Consultorio Externo de Endocrinología del Hospital Cayetano Heredia en quienes se realizó una evaluación clínica y exámenes de laboratorio tales como 1,5-AG, hemoglobina glicosilada, glucosa, perfil lipídico, creatinina, microalbuminuria para evaluar la asociación de los niveles de 1,5-AG con la HbA1c y los grados de control glicémico y variables clínicas y de laboratorio, mediante el análisis estadístico.

Resultados: Se incluyeron 100 pacientes y se encontró una correlación negativa entre las concentraciones séricas de 1,5-AG y HbA1c ($r = -0.7910$, $p < 0.05$), y con la glucosa en ayunas ($r = -0.6307$, $p < 0.05$). Los pacientes fueron divididos en tres subgrupos según el grado de control glicémico, de acuerdo a los niveles de HbA1c: buen control glicémico ($HbA1c < 7.0 \%$), regular control glicémico ($7.0 \% \leq HbA1c \leq 8.5 \%$) y mal control glicémico ($HbA1c > 8.5 \%$) y se encontró que la media de la glucosa en ayunas fue significativamente mayor en los pacientes con mal control glicémico ($p < 0.01$), y la media del 1,5 – AG fue significativamente menor en los pacientes con regular control glicémico y mal

control glicémico ($p < 0.01$). La mediana de la microalbuminuria fue mayor en los pacientes con mal control glicémico ($p < 0.01$).

Conclusiones: El 1,5-AG tiene una correlación inversa con los valores de HbA1c, consecuentemente las medias del 1,5-AG tienen también una asociación inversa significativa con los diferentes niveles de control glicémico, definido por los valores de HbA1c, $< 7 \%$, $7-8.5 \%$ y $> 8.5 \%$, respectivamente. El 1,5-AG presenta asociación inversa con la glucosa en ayunas, colesterol total, triglicéridos, creatinina y microalbuminuria.

Palabras clave: *Diabetes mellitus tipo 2, 1,5 – anhidroglucitol, hemoglobina glicosilada.*

SUMMARY

1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) reflects glycemic excursions in postprandial states.

Objectives: To determine the correlation of serum 1,5-AG levels with glycosylated hemoglobin (HbA1C) in patients with type 2 diabetes mellitus with different degrees of glycemic control.

Materials and Methods: A descriptive, cross-sectional and analytical study was carried out in patients at the Outpatient Clinic of the Hospital Cayetano Heredia who underwent a clinical and laboratory evaluation with tests such as 1,5-AG, glycosylated hemoglobin, glucose, lipid profile, creatinine, microalbuminuria to evaluate the association of 1,5-AG values with HbA1c and glycemic control categories and with clinical and laboratory variables, using statistical analysis.

Results: 100 patients were included and a negative correlation was found between serum concentrations of 1,5-AG and HbA1c ($r = -0.7910$, $p < 0.05$), and with fasting glucose ($r = -0.6307$, $p < 0.05$). (HbA1c $< 7.0\%$), regular glycemic control ($7.0\% \leq \text{HbA1c} \leq 8.5\%$), and poor glycemic control (HbA1c). The patients were divided into three subgroups according to their glycemic control, according to HbA1c levels: good glycemic control ($> 8.5\%$) and it was found that the mean of fasting glucose was significantly higher in patients with poor glycemic control ($p < 0.01$), and the mean of 1.5 - AG was significantly lower in patients with regular glycemic control And poor glycemic control ($p < 0.01$). The median of microalbuminuria was higher in patients with poor glycemic control ($p < 0.01$).

Conclusions: 1,5-AG has an inverse correlation with the values of HbA1c, consequently the means of 1,5-AG also have a significant inverse association with

the different levels of glycemic control, defined by HbA1c values, <7%, 7-8.5% and > 8.5%, respectively. 1,5-AG shows an inverse association with fasting glucose, total cholesterol, triglycerides, creatinine and microalbuminuria.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, 1,5 – anhydroglucitol, glycosylated hemoglobin.

INTRODUCCION

La revisión bibliográfica realizada muestra que los pacientes diabéticos en tratamiento, aún con niveles de hemoglobina glicosilada “adecuados” cursan con hiperglicemia postprandial.^{1,2} El 1, 5 – anhidroglucitol (1,5- AG) es una prueba novedosa, aprobada por la FDA para su uso en Estados Unidos en el año 2003 que permite detectar los niveles de glicemia postprandial que antes sólo podían obtenerse mediante técnicas de automonitoreo o monitoreo continuo de glucosa.³ Actualmente, conociendo la información epidemiológica que revela que la hiperglicemia posprandial es un factor de riesgo cardiovascular más significativo que la hemoglobina glicosilada (HbA1c),^{4,5,6,7} son claros los beneficios del monitoreo del 1, 5 – AG. Sin embargo, es necesario conocer la relación entre los niveles de 1,5 – AG y los parámetros estándar de control cardio-metabólico en pacientes diabéticos, tales como HbA1c, perfil lipídico, niveles de presión arterial y otros componentes del síndrome metabólico. De esta manera, se podrá optimizar el manejo de la hiperglicemia posprandial que junto con el control cardio-metabólico en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 disminuirá el riesgo de enfermedad cardiovascular y complicaciones tardías.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Este trabajo tiene como pregunta de investigación determinar cuáles son los niveles de 1, 5 – anhidroglucitol sérico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con diferente grado de control glicémico valorado por la determinación de la HbA1c en nuestra población, pacientes del Servicio de Endocrinología del Hospital Cayetano Heredia. Es una pregunta novedosa pues el 1, 5 – anhidroglucitol sérico es una prueba diagnóstica para determinar los niveles de glucosa posprandial, siendo el primer estudio que se realizará en el Perú. La hiperglicemia postprandial es un fenómeno muy frecuente en personas con diabetes mellitus tipo 2 que correlaciona mejor con la ocurrencia de eventos cardiovasculares que la glucosa de ayuno y se puede producir aún, cuando los niveles de hemoglobina glicosilada se encuentren en niveles óptimos.^{1,2} Al conocer indirectamente los niveles de hiperglicemia postprandial a través del 1, 5 - AG en el paciente diabético, se va a poder optimizar el control metabólico.

Para la realización de este trabajo no existen riesgos para los participantes al ser un estudio principalmente descriptivo, la intervención que se va a realizar en los pacientes es parte de la evaluación clínica recomendada en todo paciente diabético, no implica modificación o manejo de su enfermedad de fondo, la diabetes. En el Consultorio de Endocrinología se atienden mensualmente aproximadamente 200 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en quienes se realiza de manera periódica exámenes auxiliares que permiten determinar su control metabólico, esto nos permite establecer una población adecuada para realizar este estudio.

MARCO TEORICO

La diabetes es uno de los problemas de salud más graves del siglo XXI y una de las enfermedades no transmisibles más comunes. Según el Atlas de la Diabetes de la Federación Internacional de Diabetes (FID), es la cuarta o quinta causa de muerte en la mayoría de los países de ingresos altos y es una epidemia en muchos países en vías de desarrollo económico y de reciente industrialización.⁸ En el año 2015, la FID estimó que el 8.8% de los adultos con edades entre 20 – 79 años (415 millones de personas) estaban viviendo con diabetes; esto se compara con los 382 millones de personas en el 2013, y el número de personas con la enfermedad se proyecta se incremente a 592 millones en el año 2035.^{8,9} Aún, con un estimado de 46% de casos actualmente no diagnosticados, millones de personas no están prevenidos del riesgo incrementado para desarrollar complicaciones relacionadas con la diabetes.¹⁰ Un estimado de 47% de personas con diabetes tienen edades entre 40 – 59 años, con el 77% viviendo en países de ingresos medios y bajos. La diabetes es responsable de de muertes estimadas en 4.9 millones en el mundo en el año 2014¹⁰ y 5.0 millones en el año 2015.⁸

En el Perú, la diabetes produce un impacto socioeconómico, cuya valoración aún no ha sido adecuadamente realizada, pero se traduce en una gran demanda de los servicios ambulatorios, hospitalización prolongada, ausentismo laboral, discapacidad y mortalidad producto de las complicaciones agudas y crónicas.¹¹ En el documento “Perú: Enfermedades No Transmisibles y Transmisibles, 2014” elaborado con información recopilada en el Cuestionario de Salud de la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar, el 3.2% de la población de

15 y más años de edad fue diagnosticada con diabetes mellitus. Según sexo, el 3.6% de la población femenina padece diabetes y el 2.9% de la población masculina.¹² El reporte del estudio PERUDIAB confirma que la diabetes es un importante problema de salud pública en nuestro país, encontrando una prevalencia nacional de diabetes mellitus tipo 2 es 7.0%, la frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 conocida se estimó en 4.3% y la frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 de nuevo diagnóstico fue 2.8%.¹³

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) refleja el promedio de las glicemias durante varios meses y tiene un fuerte valor predictivo de complicaciones de la diabetes.^{14,15} La prueba de HbA1c debe realizarse de forma rutinaria en todos los pacientes con diabetes, en la evaluación inicial y como parte de la atención continuada.¹⁶ El Estudio de Control de la Diabetes y sus Complicaciones¹⁷ (DCCT, por sus siglas en inglés) en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, el estudio Kumamoto,¹⁸ y el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido^{19,20} (UKPDS por sus siglas en inglés), ambos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, son estudios prospectivos, randomizados, controlados sobre el control glicémico intensivo versus el control estándar en pacientes con diabetes mellitus recién diagnosticada que demostraron que el control glicémico es fundamental para el manejo de la diabetes y demostraron definitivamente que optimizar el control glicémico se asocia con la disminución significativa de las tasas de complicaciones microvasculares (retinopatía y nefropatía) y complicaciones neuropáticas. El seguimiento de las cohortes del DCCT en el Estudio de la Epidemiología de las Intervenciones y Complicaciones de la Diabetes^{21,22} y la cohorte UKPDS²³ ha demostrado la persistencia de los beneficios microvasculares

en pacientes tratados de manera intensiva, aunque su control glicémico ha sido equivalente a los seguidos en el brazo estándar. Asimismo, estudios epidemiológicos y meta-análisis^{24,25} han demostrado claramente una relación directa entre la hemoglobina glicosilada y las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, un reciente metanálisis que incluyó el estudio Acción para el Control de Riesgo Cardiovascular en Diabetes (ACCORD, por sus siglas en inglés), el estudio Acción en Diabetes y Enfermedad Vascular: Evaluación Controlada del Preterax y Diamicron de Liberación Modificada (ADVANCE, por sus siglas en inglés) y el Estudio de Atención de Diabetes en Veteranos (VADT, por sus siglas en inglés), sugiere que la disminución de glucosa tiene una modesta (9%) pero estadísticamente significativa reducción de los eventos cardiovasculares mayores, infarto de miocardio no fatal, pero sin efecto significativo en la mortalidad.²⁶ Por lo tanto, lograr niveles de HbA1c de 7%, como objetivo de control glucémico ha demostrado reducir las complicaciones microvasculares de la diabetes y, en pacientes con diabetes tipo 1, la mortalidad o si se aplica poco después del diagnóstico de diabetes, este objetivo se asocia con reducción a largo plazo en la enfermedad macrovascular.¹⁶

La HbA1c, el "patrón de oro" para evaluar la homeostasis de la glucosa, es una integración de las variaciones de glucosa basal y posprandial en un período de 3 meses. En la práctica clínica, el control glicémico de las personas con diabetes tipo 2 puede representarse esquemáticamente con la "tríada de glucosa" cuyos componentes incluyen HbA1c y los niveles de glucosa basal y posprandial.²⁷ En la actualidad, parece que la mejor evaluación del control glicémico es proporcionada por la determinación de los tres componentes mencionados. La

hiperglicemia posprandial (HGPP) ocurre cuando los niveles de glucosa se elevan por encima del nivel considerado normal después de una comida. La Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) recomienda como meta de control de glucosa posprandial (2 horas después de la comida), un valor menor o igual a 180 mg/dl,¹⁶ mientras que la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE, por sus siglas en inglés) recomienda una meta menor de 140 mg/dl.²⁸ Diversos estudios han demostrado que la HGPP es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular, aún más que la HbA1c.^{4,5,6,7} Existe evidencia que demuestra una relación lineal entre la elevación de la HGPP y la mortalidad cardiovascular, habiéndose demostrado que la alteración de la tolerancia a la glucosa (medida por la HGPP) es un factor de riesgo independiente de muerte.^{29,30} Monnier et al¹ demostraron que al mejorar los niveles de HbA1c, la mayoría de las hiperglicemias pueden atribuirse a los niveles elevados de glucosa posprandial. Estos hallazgos son similares a los de un análisis transversal de 18825 adultos con diabetes en quienes se demostró que la HGPP (> 200 mg/dl) después de un test de tolerancia a la glucosa oral (OGTT, por sus siglas en inglés) estuvo presente en 74% de los sujetos con diagnóstico de diabetes. La HGPP estuvo presente en 99% de pacientes con HbA1c mayor de 7% y en 39% de pacientes con HbA1c menor de 7%.²⁹ De la misma manera, Bonora et al² demostraron que, de 3284 sujetos diabéticos no insulino dependientes en Italia, 84% tuvieron un episodio de HGPP a las 2 horas de más de 160 mg/dl por lo menos una vez por semana. Para aquellos con buen control (HbA1c < 7%), 38% de los pacientes tuvieron más del 40% de sus lecturas postprandiales mayores de 160 mg/dl.

Está claro que la HGPP, como la hiperglicemia preprandial, contribuye a los niveles elevados de HbA1c, siendo su contribución relativa mayor en los niveles de HbA1c que están más cerca de 7%. Es razonable realizar pruebas posprandiales en sujetos que tienen valores de glucosa preprandiales dentro del rango esperado, pero que tienen niveles de HbA1c por encima del valor esperado, realizando mediciones de glucosa 1 a 2 horas después del comienzo de una comida.^{16,32}

El 1,5 – anhidroglucitol (1,5 - AG), es un monosacárido de seis carbonos, la forma 1-deoxi de la glucosa; detectado por primera vez en 1988 en plantas y en 1972 en seres humanos. La similitud estructural con la glucosa, permite que la glucosa inhiba competitivamente la reabsorción del 1,5 - AG en los túbulos renales. Normalmente, el 99.9% del 1,5 - AG filtrado por el riñón es reabsorbido, manteniendo un extenso pool interno de 1,5 - AG. La ingesta oral es balanceada por la excreción urinaria para mantener niveles consistentes de 1,5 - AG en sangre. Sin embargo, cuando los niveles de glucosa son altos, previene la reabsorción en los túbulos renales, se produce una excreción neta del 1,5 - AG en la orina y una disminución de los niveles en sangre.³ Los niveles de 1,5 – AG se miden a través de la detección colorimétrica de peróxido de hidrógeno después de la oxidación del 1,5 – AG por la piranosa oxidasa. Dado que la glucosa puede interferir con esta reacción, la muestra es expuesta primero a glucocinasa para convertir la glucosa en glucosa-6-fosfato. Este ensayo está disponible en un kit (Glycomark™), que ha sido aprobado por la Food and Drugs Administration en el año 2003. La medición de 1,5 – AG no es afectada por el EDTA, NaF, citrato o

heparina ni es afectada por las comidas o el ejercicio. Por lo tanto, el momento del día en que se toma la muestra no influye en el resultado.³

Yamanouchi T y col³³ evaluaron la relación entre la glicemia postprandial durante un test de tolerancia a la glucosa oral y el estado glicémico reflejado por los valores de 1,5-AG en pacientes con intolerancia a la glucosa (IGT; por sus siglas en inglés). Se encontró una correlación negativa ($r = -0.824$, $p < 0.0001$) entre el 1,5-AG y la media de la glucosa postprandial (valores medios a los 30, 60, 90 y 120 minutos después de una carga de 75 g de glucosa oral) en los 211 sujetos con IGT. Una correlación inversa menor ($r = -0.621$, $p < 0.0001$) se encontró entre 1,5-AG y las concentraciones de glucosa postprandial a las 2 horas, y con la glucosa en ayunas ($r = -0.539$, $p < 0.0001$).

El estudio realizado por Dungan KM y col³⁴ tuvo como objetivo demostrar la relación entre el 1,5-AG y la HGPP evaluada mediante el sistema de monitoreo continuo de glucosa (CGMS, por sus siglas en inglés) en 34 pacientes con diabetes mellitus (24 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 10 pacientes con diabetes mellitus tipo 2), con niveles de HbA1c entre 6.5% a 8%. Los pacientes completaron 144 horas (6 días de CGMS) y se midieron los niveles de 1,5-AG, HbA1c y de fructosamina durante los días 1, 3 y 7; los resultados de estas mediciones se compararon con los resultados del CGMS que se midió como el área bajo la curva para glucosa mayor de 180 mg/dl (AUC – 180) (expresado en mg/dl/día); también se calculó la media máxima de la glucosa postprandial (MPMG, por sus siglas en inglés) que es el valor medio de glucosa máxima de las excursiones de glucosa postprandial después del desayuno, almuerzo o cena. La media total de la HbA1c fue $7.29 \pm 0.56\%$, la media total del 1, 5 – AG fue $6.79 \pm$

3.51 $\mu\text{g/ml}$ y de la fructosamina fue $316 \pm 48.5 \mu\text{mol/l}$. Los resultados mostraron que el 1,5 – AG ($r = -0.48$, $p = 0.002$) correlacionó mejor con el AUC-180 mejor que la HbA1c ($r = 0.36$, $p = 0.02$) o la fructosamina ($r = 0.33$, $p = 0.03$). También se evaluó la relación entre la MPMG y los otros ensayos, encontrándose que el 1,5 – AG ($r = -0.50$, $p = 0.008$) correlaciona mejor con la MPMG que la HbA1c ($r = 0.30$, $p = 0.08$) o fructosamina ($r = 0.16$, $p = 0.23$). Finalmente, este estudio concluye que el 1,5 – AG refleja las excursiones glicémicas en estados postprandiales, más robustamente que la fructosamina y la HbA1c y que el 1,5 – AG puede utilizarse junto con la HbA1c para determinar el control glicémico en pacientes con control bueno o moderado.

Un estudio prospectivo realizado en Suiza, busca determinar la asociación entre el 1,5-AG con los valores de glucosa postprandial de 2 horas en 55 pacientes (19 mujeres y 36 varones) con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 por lo menos 6 meses y con niveles de HbA1c entre 7.0% y 12.0%, que fueron seguidos durante 12 meses en un consultorio externo. Los coeficientes de correlación de la glucosa postprandial con el 1,5 – AG variaron a través de los períodos de tiempo predefinidos que precedieron la medición del 1,5-AG: -0.34 ($p < 0.05$) para 3 días, -0.38 ($p < 0.001$) para 1 semana y -0.40 ($p < 0.001$) para las 2 semanas, después la fuerza de la correlación disminuye ($p < 0.001$ para todas las correlaciones restantes). La asociación de la glucosa en ayuno/preprandial y el 1,5 – AG fue baja (-0.19 a -0.23 , $p < 0.001$ para todas las correlaciones) y no muestra una dependencia de tiempo. Este estudio concluye que el 1,5 – AG refleja mejor los valores de glucosa postprandial de 2 horas en las 2 semanas previas.³⁵

Won JC y col³⁶ evalúa la relación del 1,5-AG y la glucosa postprandial durante un test de tolerancia a la glucosa en pacientes con tolerancia a la glucosa normal (NGT, por sus siglas en inglés), glucosa en ayunas alterada (IFG, por sus siglas en inglés), tolerancia a la glucosa alterada (IGT, por sus siglas en inglés) o diabetes mellitus tipo 2 relativamente bien controlada reflejada por HbA1c < 7,0%. Los resultados de este estudio encuentran que los niveles medios de 1,5 - AG en ayunas fueron menores en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ($18.0 \pm 7.0 \mu\text{g/ml}$) que en los pacientes con NGT ($25.4 \pm 4.0 \mu\text{g/ml}$) e IFG ($24.6 \pm 6.2 \mu\text{g/ml}$). Cuando todos los grupos fueron combinados, los niveles séricos de 1,5 - AG correlacionaron con los valores de glicemia del test de tolerancia a la glucosa, con la edad y con la HbA1c. Cuando se hizo un análisis de regresión lineal múltiple usando edad, género, índice de masa corporal, glucosa en ayunas, glucosa postprandial a los 30 minutos, glucosa postprandial a los 120 minutos, HOMA-IR, HOMA-B, se observó que sólo la glucosa postprandial de los 120 minutos es un predictor independiente del 1,5-AG (R^2 ajustado = 0.304); el 1,5-AG sérico correlacionó significativamente con la glucosa postprandial a los 120 minutos en los grupos de IFG, IGT y diabetes mellitus tipo 2. Para investigar la relación entre el 1,5-AG y la glucosa posprandial a los 120 minutos de acuerdo a los niveles de HbA1c, se dividió a los sujetos del estudio por cuartiles de los niveles de HbA1c. Los niveles de 1,5-AG estuvieron significativamente correlacionados con la glucosa postprandial de los 120 minutos en cada uno de los cuartiles y los coeficientes de correlación se incrementaron con los niveles más altos de HbA1c. Este estudio concluye que el 1,5-AG puede usarse como un

marcador de control de la HGPP y que los niveles de 1,5-AG son un marcador útil para medir la HGPP en el control glicémico.

En un estudio realizado en Japón, se incluyeron 77 sujetos varones, empleados de oficina, durante sus chequeos médicos a quienes se les realizó un test de tolerancia a la glucosa con una carga de 75 gramos de glucosa, midiendo los niveles de glucosa a los 0 minutos, 30 minutos, 60 minutos, 90 minutos, 120 minutos y 180 minutos, midiéndose, asimismo, los niveles de 1,5 – AG en cada una de las muestras. En este estudio se encontró una correlación inversa entre los niveles de 1,5 – AG y los niveles de glucosa postprandial a las 2 horas, siendo el coeficiente de regresión -3.42. Asimismo, el área bajo la curva ROC fue 0.78 (IC 95%: 0.67 – 0.87), encontrándose el punto de corte de máxima especificidad (72%) y sensibilidad (78%) para el 1,5 – AG menor de 14.2 $\mu\text{g/ml}$.³⁷

JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

Este estudio se realiza para caracterizar la relación del 1,5 – anhidroglucitol (AG) con la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y la glucosa en ayunas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, y para determinar la utilidad de este marcador glicémico en la valoración del control metabólico en nuestra población de estudio.

Asimismo, se busca investigar la relación del 1,5 – AG con variables como edad, género, tiempo de enfermedad, patologías cardiovasculares asociadas, y variables de control metabólico como son el perfil lipídico, así como marcadores de complicaciones microvasculares en la diabetes como es la microalbuminuria.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la correlación de los niveles de 1, 5 – anhidroglucitol sérico con la HbA1c en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con diferente grado de control glicémico del Hospital Cayetano Heredia en Lima, Perú.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Describir los niveles de 1, 5 – anhidroglucitol sérico en los diferentes grados de control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
2. Evaluar la relación entre los valores de 1,5 – anhidroglucitol sérico y las siguientes variables: Edad, índice de masa corporal, perímetro de cintura y tiempo de enfermedad.
3. Determinar la relación entre los valores de 1, 5 – anhidroglucitol sérico y las variables: Presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, glucosa en ayunas, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, microalbuminuria.

METODOLOGIA

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente es un estudio de tipo descriptivo, transversal y analítico, que se realizó desde el 01 de Julio del 2011 hasta el 30 de Noviembre del 2016, en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que acudieron al Consultorio Externo de Endocrinología del Hospital Cayetano Heredia en el período del 01 de Marzo al 30 de Junio del 2013.

2. POBLACION

La población del estudio fueron los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, que acudieron al Consultorio Externo de Endocrinología del Hospital Cayetano Heredia en el período del 01 de Marzo al 30 de Junio del 2013, en quienes se revisó la historia clínica y se determinó que cumplían los criterios de inclusión del estudio

Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes en condición clínica estable, juzgada por el médico tratante.
- Pacientes con tratamiento antidiabético estable los últimos 3 meses.
- Firma del consentimiento informado.

Criterios de Exclusión

- Historia de hipoglicemia severa que requiere atención médica en los últimos seis meses.
- Pacientes con infección o factor descompensante intercurrente en los últimos seis meses.
- Pacientes con reciente hospitalización en los últimos seis meses.
- Pacientes con anemia.
- Pacientes con hipotiroidismo sin tratamiento.
- Pacientes con enfermedad crónica cardíaca, renal, hepática.
- Pacientes gestantes.

3. MUESTRA

Se realizó un muestreo no probabilístico, por conveniencia en el período determinado. Se reclutó a los pacientes que acudieron a su consulta médica en el Consultorio de Endocrinología del Hospital Nacional Cayetano Heredia.

Este es un estudio diseñado para determinar si existe relación significativa entre dos variables, por esto, el cálculo del tamaño de la muestra se realizó mediante la siguiente fórmula:

$$n = \left(\frac{z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}}{\frac{1}{2} \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)} \right)^2 + 3$$

Aplicando la fórmula anterior, con un planteamiento bilateral, una seguridad del 95% ($\alpha = 0.05$) y un poder estadístico del 80% ($\beta = 0.2$), con una magnitud de correlación que se desea detectar de $r = -0.32^{36}$, donde los

valores $z_{1-\alpha/2}$ y $z_{1-\beta}$ se obtienen de la distribución normal estándar en función de la seguridad y el poder elegidos para el estudio. Para una seguridad del 95% y un poder estadístico del 80% se tiene que $z_{1-\alpha/2} = 1,96$ y $z_{1-\beta} = 0,84$. Se obtuvo un tamaño de muestra requerido de 75 pacientes. Además, se consideró un 20% de posibles pérdidas de información durante la ejecución del estudio, para lo cual se recalculó el tamaño muestral, obteniéndose un tamaño muestral de 94 pacientes. Para el estudio se reclutó una muestra total de 100 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

4. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

a) Variable Principal

1,5 – Anhidroglucitol: Los niveles de 1,5 – AG se miden a través de un ensayo enzimático (GlycomarkTM), aprobado en el año 2003 por la FDA. Es una variable cuantitativa, se mide en $\mu\text{g/ml}$.

Los niveles de 1,5 – AG se han categorizado de acuerdo a los puntos de corte obtenidos en el estudio de Dungan y col,³⁴ dividiendo a los sujetos en dos grupos (anexo 1):

- Buen control: $\geq 10.0 \mu\text{g/ml}$
- Mal control: $< 10.0 \mu\text{g/ml}$

b) Variables Secundarias

La definición operativa de las variables secundarias se encuentra descrita en el anexo 1, siendo las variables secundarias: Valor de HbA1c, grado de control glicémico, edad, género, tiempo de enfermedad, peso, talla, índice de masa

corporal (IMC), circunferencia de cintura, presencia de obesidad, presión arterial sistólica y diastólica, medicación antidiabética, glicemia en ayunas, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, creatinina y microalbuminuria.

5. PROCEDIMIENTOS Y TECNICAS

El paciente que aceptaba participar en el estudio fue evaluado en el Servicio de Endocrinología, donde se realizó la entrevista, examen clínico y toma de muestra. La información de cada sujeto del estudio se recopiló en la plantilla ad hoc confeccionada para el estudio (Anexo 2) a la cual se le asignó un código. La participación del sujeto en el estudio se realizó previa firma de consentimiento informado (Anexo 3).

a) Recopilación de Información

Los datos de las variables sociodemográficas, clínicas y factores de riesgo cardiovascular fueron recogidos por el investigador, de la historia clínica del paciente y de la entrevista personal con el paciente y registrados en la plantilla del estudio.

Asimismo, se le realizó un examen físico completo para obtener la información clínica requerida. En la evaluación clínica se realizarán las siguientes mediciones antropométricas por el mismo evaluador y con los mismos instrumentos:

- Peso y talla, para lo cual el paciente debía portar ropa ligera. Con los valores obtenidos en las mediciones de peso y talla se obtuvo el Índice de Masa Corporal (IMC).

- Circunferencia de cintura: Se midió utilizando una cinta métrica inextensible, con el sujeto en posición erguida, los pies separados 15 – 30 cm. y con la zona del abdomen descubierta. Se colocó la cinta métrica a nivel del punto medio existente entre el reborde costal inferior y la cresta ilíaca, ajustándola a la piel y se efectuará la lectura al final de la espiración normal.
- Presión Arterial (PA): Se utilizó un manómetro de mercurio calibrado colocando el brazo sin ropa que lo comprima. El sujeto sentado cómodamente, con la espalda apoyada (posición recomendada para las tomas habituales), poniendo el brazo apoyado y a la altura del corazón y se esperó que el paciente repose durante 5 minutos. En la toma inicial se midió la PA en ambos brazos y luego se realizaron dos tomas sucesivas de PA en el brazo en el que se encuentre el mayor valor de PA, estas dos tomas se realizaron separadas entre sí por 2 minutos y se tomaron como valor el promedio de los tres valores.

b) Muestra de Sangre

Se tomó una muestra de sangre de 5 cc en ayunas para realizar las siguientes mediciones que se realizaron en el laboratorio de SUA Endocrinología:

- Glucosa en ayunas
- Perfil lipídico que incluye: Colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos.

c) Medición de la Hemoglobina Glicosilada (HbA1c)

La medición de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) se realizó en el laboratorio del Hospital Arzobispo Loayza mediante el reactivo de Hemoglobina A1c Bio – Rad D-10TM basado en la separación cromatográfica de la HbA1c cartucho de intercambio de cationes. El Programa de Hemoglobina A1c D-10 utiliza el principio de intercambio de iones por cromatografía líquida de alta precisión (HPLC, por sus siglas en inglés).

d) 1,5 - Anhidroglucitol

El ensayo enzimático GlycomarkTM fue desarrollado por Nippon Kayaku Inc. Para el dosaje de 1,5 – AG se utilizó el kit GlycomarkTM para un ensayo enzimático que se mide por colorimetría. El procesamiento de las muestras se realizó en el laboratorio ANGLOLAB, se utilizó el analizador bioquímico automatizado Hitachi 912. Para el ensayo se utilizó el suero de los pacientes. El método consta de dos reacciones: La Reacción 1 es un pretratamiento de la muestra mediante la adición de glucokinasa para convertir la glucosa a glucosa – 6 –fosfato en la presencia de adenosin trifosfato, piruvatokinasa y fosfoenol piruvato. El propósito de esta reacción es para alterar la glucosa de tal manera que no puede reaccionar en el primer ensayo para 1,5 – AG (reacción 2). La reacción 2 usa piranosa oxidasa para oxidar el segundo 1,5 – AG hidroxil. La cantidad de peróxido de hidrógeno en esta reacción está directamente relacionada con las concentraciones de 1,5 – Ag en suero y se detectan por colorimetría

usando peroxidasa. El ensayo Glycomark™ es cinético. Todos los reactantes son colocados sin diluir en el analizador. La reacción ocurre a 37°C. En el momento cero, se agregan 4 µl de reactante estándar, control, reactante blanco o muestra de suero o plasma con EDTA a 120 µl de R1. A los 5 minutos, 60 µl de R2 se agregan y se obtienen las absorbancias a 546 nm (primario) y 700 nm (secundario). A los 10 minutos, ambas absorbancias se determinan nuevamente. A la absorbancia a 700 nm se le sustrae la de 546 nm como una corrección de fondo para las lecturas de 5 y 10 minutos. Finalmente, el valor corregido de los 5 minutos se sustrae del valor de los 10 minutos. Luego, las concentraciones de 1,5 – AG se determinan de una curva estándar (usualmente lineal) establecida por el cambio cinético de la absorbancia del reactante blanco y el estándar de 50 µg/ml de 1,5 – AG.

6. CONSIDERACIONES ETICAS

El trabajo de investigación se realizó en el Hospital Nacional Cayetano Heredia y en el SUA Endocrinología de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, por lo cual fue sometido a la aprobación de los Comités de Ética de ambas instituciones.

Este estudio implica riesgo mínimo en seres humanos, cada paciente que sea incluido en el estudio, será sometido a una entrevista personal y examen físico de rutina y luego se le extraerá una muestra de sangre de 5 cc para realizar las pruebas de laboratorio.

La autora y el asesor del estudio declaran no tener conflictos de intereses. El estudio fue autofinanciado y el reactivo de Glycomark™ fue donado para la realización del presente estudio solo para fines académicos.

7. PLAN DE ANALISIS

Se elaboró una base de datos en el programa Microsoft Excel y se utilizó el programa STATA 12.0 para el análisis estadístico de los datos. Se consideraron significativas las diferencias con $p < 0.05$.

Las características demográficas y antecedentes se analizarán descriptivamente. La descripción de variables cuantitativas se realizó mediante mediciones de medianas dado que las variables no tenían distribución normal. Las variables cualitativas y categóricas se analizarán mediante distribución de frecuencias.

Para evaluar la asociación de los niveles de 1,5 AG con la HbA1c y los grados de control metabólico, así como las otras variables clínicas y de laboratorio, se realizó el análisis con coeficientes de correlación de Spearman según la naturaleza de las variables. Se empleó, el test exacto de Fischer para analizar las variables categóricas.

Se realizó un análisis de regresión lineal teniendo como variable dependiente el 1,5 AG y como variables independientes la HbA1c, el IMC, perfil de lípidos, la circunferencia de la cintura, años de diabetes mellitus, la microalbuminuria y la presencia de los componentes del síndrome metabólico.

Se realizó una curva ROC (Receiver Operating Characteristic, por sus siglas en inglés) para predecir el valor de $1,5 - AG \geq 10$ ug/ml según valores de HbA1c.

RESULTADOS

En este estudio transversal se incluyeron los datos de 100 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, con una mediana de tiempo de enfermedad de 10 años (rango intercuartil [RIQ]: 4.5 – 15). La mediana de la edad de la población fue 62.5 años (RIQ: 57 - 68) y el 72% de la población fueron mujeres. En cuanto al tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el 26% de los pacientes recibían insulina, el 35% de los pacientes recibían sulfonilureas y el 84% de los pacientes recibían tratamiento con metformina. Los datos clínicos del grupo estudiado se encuentran resumidos en la Tabla 1.

En el presente estudio, las concentraciones séricas de 1, 5 – anhidroglucitol se encuentran distribuidas en un amplio rango (1.40 $\mu\text{g/ml}$ – 34.3 $\mu\text{g/ml}$), con una mediana de 7.80 $\mu\text{g/ml}$ (RIQ: 2.85 – 16.15). Asimismo, las concentraciones de glucosa se encontraron en el rango de 55.0 mg/dl a 585.0 mg/dl, con una mediana de 144.5 mg/dl (RIQ: 116.0 – 185.5). Las concentraciones de hemoglobina glicosilada también se distribuyen en un amplio rango entre 5.60 % a 15.60 %, con una mediana de 7.75% (RIQ: 6.55 – 9.9).

En nuestra población de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se encontró una correlación negativa entre las concentraciones séricas de 1,5-AG y HbA1c ($r = -0.7910$, $p < 0.05$; gráfico 1). Asimismo, se encontró una correlación negativa entre los niveles de 1,5-AG y la glucosa en ayunas ($r = -0.6307$, $p < 0.05$; gráfico 2). Al analizar otras variables metabólicas, se encontró que los niveles séricos de 1,5 – AG mostraron correlación inversa significativa con el colesterol total ($r = -0.2257$, $p < 0.05$) y con la microalbuminuria ($r = -0.3644$, $p < 0.05$) (Tabla 2).

Los pacientes fueron divididos en tres subgrupos según el grado de control glicémico, de acuerdo a los niveles de HbA1c: buen control glicémico ($HbA1c < 7.0 \%$), regular control glicémico ($7.0 \% \leq HbA1c \leq 8.5 \%$) y mal control glicémico ($HbA1c > 8.5 \%$). Se encontró que el uso de insulina fue más frecuente en los pacientes con mal control glicémico ($p < 0.05$). La media del tiempo de enfermedad fue significativamente mayor en pacientes con regular control glicémico y mal control glicémico ($p < 0.05$). En cuanto a los parámetros glicémicos, se encontró que la media de la glucosa en ayunas fue significativamente mayor en los pacientes con mal control glicémico ($p < 0.01$), y la media del 1,5 – AG fue significativamente menor en los pacientes con regular control glicémico y mal control glicémico ($p < 0.01$). La media de los triglicéridos es significativamente mayor en los pacientes con mal control metabólico ($p < 0.01$). La mediana de la microalbuminuria fue mayor en los pacientes con mal control glicémico ($p < 0.01$). (Tabla 3). En el Gráfico 3, se observa la comparación de las medianas de los niveles de 1,5 AG según el grado de control glicémico, en los pacientes con buen control glicémico ($HbA1c < 7.0 \%$), la mediana del 1,5 AG fue $16.8 \mu\text{g/ml}$ (RIQ: 11.8 – 25.9), en el grupo de regular control glicémico ($7.0 \% \leq HbA1c \leq 8.5 \%$), la mediana fue $8.5 \mu\text{g/ml}$ (RIQ: 5.9 – 13.8) y en el grupo con mal control glicémico ($HbA1c > 8.5 \%$) ($p = 0.0001$), la mediana fue $2.45 \mu\text{g/ml}$ (RIQ: 1.9 – 3.7), $p < 0.01$.

Asimismo, en el Gráfico 4 podemos observar que al comparar los tres grupos de control metabólico definidos por sus niveles de HbA1c, en el grupo de $HbA1c < 7.0\%$, se observan 4 de 35 pacientes (11.43%) tuvieron niveles de 1,5 – AG $< 10 \mu\text{g/ml}$ y en el grupo de regular control metabólico ($7.0 \% \leq HbA1c \leq 8.5$

) se observa que 15 de 28 pacientes (53.57%) tuvieron niveles de $1,5 - AG < 10 \mu\text{g/ml}$.

Se analizó el área bajo la curva para la relación de la HbA1c para predecir un valor de $1,5 AG \geq 10 \mu\text{g/ml}$. El área bajo la curva fue 0.9006 (IC95% 0.82378 – 0.95100). Los máximos niveles de sensibilidad (88.89%) y especificidad (76.09%) se obtuvieron con un punto de corte de la HbA1c de $\geq 7.5\%$. (Gráfico 5). En la Tabla 5 se presentan la sensibilidad y especificidad del punto de corte de $1,5 - AG \geq 10 \mu\text{g/ml}$ con diferentes niveles de hemoglobina glicosilada, observando que la mayor sensibilidad se observa entre los valores de hemoglobina glicosilada de 7.1% y 8.3%.

Con el punto de corte de control metabólico postprandial para el $1,5 - AG$ de $10 \mu\text{g/ml}$, se define buen control glicémico postprandial ($1,5 - AG \geq 10 \mu\text{g/ml}$) y mal control glicémico postprandial ($1,5 - AG < 10 \mu\text{g/ml}$). Se encontró que el uso de insulina fue más frecuente en pacientes con $1,5 - AG < 10 \mu\text{g/ml}$ ($p < 0.01$). Asimismo, los pacientes con $1,5 - AG < 10 \mu\text{g/ml}$ tuvieron una mayor mediana de tiempo de enfermedad ($p < 0.05$). Estos pacientes presentaron una mayor mediana de glucosa en ayunas y una mayor mediana de HbA1c ($p < 0.01$). En los parámetros de perfil lipídico se observa que los pacientes con $1,5 - AG \geq 10 \mu\text{g/ml}$ presentaron menores niveles de colesterol total ($p < 0.05$), menores niveles de creatinina ($p < 0.05$), menores niveles de colesterol total ($p < 0.05$), menor nivel de triglicéridos ($p < 0.05$) y una mediana de microalbuminuria menor ($p < 0.05$). (Tabla 4).

En el Gráfico 6, se comparan las medianas de los niveles de HbA1c entre estos dos grupos, encontrándose que en el grupo con $1,5 - AG \geq 10 \mu\text{g/ml}$ la mediana fue significativamente menor que en el grupo con $1,5 - AG < 10 \mu\text{g/ml}$, 6.83 ± 0.97 vs 9.70 ± 2.32 , respectivamente ($p < 0.01$).

DISCUSION

Diversos estudios han demostrado que la HGPP es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular, aún más que la HbA1c.^{5,6,7,29} y la HGPP con la variabilidad glicémica son factores de riesgo independientes para las complicaciones macrovasculares.^{7,39,40} Incluso, en pacientes con diabetes bien controlada, que presentan niveles de HbA1c menor de 7%, puede encontrarse variabilidad glicémica e hiperglicemia posprandial,³⁹ por lo cual es necesario realizar la medición de las glicemias posprandiales. Las publicaciones previas reportan que el 1,5 – AG es un útil indicador de excursiones de la glucosa en pacientes con diabetes relativamente bien controlada, y es más sensible y específico que la HbA1c como predictor de la PPHG.^{35,37,38}

En este estudio encontramos una significativa correlación negativa entre los niveles de HbA1c y el 1,5-AG ($r = -0.7910$, $p < 0.05$), y de los niveles de glucosa en ayunas y el 1,5-AG ($r = -0.6307$, $p < 0.05$), estos hallazgos corroboran que al incrementarse los niveles de glucosa que influyen en la elevación de la HbA1c, de manera inversa disminuyen los niveles de 1,5-AG.

Conociendo que la HbA1c es el marcador de control glicémico más utilizado, realizamos una curva ROC para determinar el punto de mayor sensibilidad y especificidad para el punto de corte de $1,5 - AG \geq 10 \mu\text{g/ml}$, que es el punto de corte establecido para definir buen control glicémico, obteniéndose que el área bajo la curva fue 0.9006 (IC95% 0.82378 – 0.95100), con máximos niveles de sensibilidad (88.89%) y especificidad (76.09%) en el punto de corte de la HbA1c de $\geq 7.5\%$, observándose mayores valores de sensibilidad y

especificidad entre los valores de hemoglobina glicosilada de 7.1% y 8.3%, esto concuerda con lo reportado por Dungan KM et al,³⁴ demostrando que el 1,5-AG es útil conjuntamente con la HbA1c para determinar el control glicémico en pacientes con buen o moderado control glicémico (HbA1c 6.5% - 8.5%).

Los pacientes se distribuyeron en tres grupos de control glicémico según sus niveles de HbA1c y se encontró una asociación significativa con los niveles de 1,5 – AG. En los pacientes con buen control glicémico (HbA1c < 7%), la media de la glucosa en ayunas fue de 111.69 ± 3.62 mg/dl y la media del 1,5 – AG fue de 18.68 ± 1.43 μ g/ml. En este grupo, también se observa que un 11.43% de los pacientes presentan niveles de 1,5 – AG < 10 μ g/ml, lo cual significa que en este grupo se encuentran pacientes con hiperglicemia postprandial no controlada y hallazgos similares se describen en los pacientes con moderado control glicémico en quienes también se describe que existen pacientes con hiperglicemia postprandial además de la hiperglicemia de ayunas. Así, en este estudio podemos corroborar que los pacientes con buen control glicémico ((HbA1c < 7%) y con regular control glicémico ((7.0% \leq HbA1c \leq 8.5%) presentan variabilidad glicémica y presentan HGPP a pesar de cursar con glucosas en ayunas controladas, por lo cual siendo necesario evaluar las hiperglicemias posprandiales, el 1,5 – AG es una alternativa de método de medición que puede ofrecerse a los pacientes, además de los métodos ya conocidos como el automonitoreo o el monitoreo continuo de glucosa.

Existe evidencia que demuestra que la hiperglicemia postprandial y la variabilidad glicémica son factores de riesgo independientes del nivel promedio de glicemias para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en personas

con diabetes.⁴¹⁻⁴⁵ Existe evidencia que la exposición crónica a las elevaciones postprandiales de glucosa inducen disfunción endotelial y contribuyen al desarrollo de aterosclerosis.^{46,47} En estudios epidemiológicos existe la evidencia que las mediciones de glucosa postprandial a las 2 horas pueden estar asociadas fuertemente con eventos cardiovasculares comparados con la glucosa en ayunas.^{48,49} En diversos estudios, se describe que el 1,5 – AG correlaciona con las complicaciones de la diabetes, encontrándose que niveles bajos de 1,5 -AG se asocian con retinopatía y albuminuria.⁵⁰⁻⁵² Aunque nuestro estudio es transversal y no es un estudio prospectivo que permite describir la incidencia de complicaciones microvasculares, encontramos asociación entre los niveles de 1,5 – AG y la presencia de microalbuminuria y los niveles de creatinina. Al comparar los grupos de buen control glicémico y mal control glicémico definidos según los valores de 1,5 – AG, se encuentra asociación con la presencia de microalbuminuria que es un indicador de nefropatía diabética. Estudios previos han demostrado la asociación de los niveles de 1,5 – AG con retinopatía prevalente y eventos microvasculares y macrovasculares en pacientes con diabetes diagnosticada.^{43,44,53} Un reciente estudio encontró que en sujetos con diabetes el 1,5 – AG se asocia con enfermedad cardiovascular subclínica prevalente e incidente, evaluando el daño miocárdico subclínico y la presencia de aterosclerosis.⁵⁴ Una variable relacionada con la ocurrencia de aterosclerosis y complicaciones macrovasculares de enfermedad coronaria, es la dislipidemia, y en este estudio se encuentra correlación directa entre los niveles de 1,5 – AG y los niveles de colesterol total y asociación significativa entre los niveles de colesterol total y triglicéridos. Estos hallazgos que son similares a lo reportado en la

literatura, nos permiten concluir que niveles bajos de 1,5 – AG se asocian con nefropatía diabética (microalbuminuria), hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

Los reportes demuestran que, en los pacientes diabéticos, el 1,5 AG es un predictor de las glicemias posprandiales de corto plazo. En el presente estudio hemos encontrado que tiene una correlación inversa con los niveles de HbA1c y glucosa en ayunas. Asimismo, los niveles de 1,5 – AG pueden utilizarse como indicadores de buen control glicémico y son predictores de complicaciones microvasculares (nefropatía diabética). La mejor correlación con los niveles de HbA1c se ha evidenciado en pacientes con buen control metabólico o regular control metabólico, según los niveles de glucosa en ayunas o los niveles de HbA1c, en quienes la medición de 1,5 – AG es útil para determinar la ocurrencia de hiperglicemia posprandial y permitirían incidir más sobre este parámetro para el mejor control de los pacientes. De esta manera, puede proponerse que la HbA1c, la glucosa en ayunas y el 1,5-AG se utilicen secuencialmente en pacientes con control glicémico bueno o moderado, primero utilizando la HbA1c para determinar si los pacientes están bien o moderadamente controlados y luego evaluar los niveles de 1,5-AG para determinar las excursiones de glucosa postprandial. Puesto que podemos ver que en pacientes con niveles de HbA1c moderados, podemos encontrar pacientes con niveles de 1,5-AG bajos, lo cual sugiere que estos pacientes tienen excursiones glicémicas postprandiales altas, las cuales deben ser controladas.

En resumen, en este estudio en el cual que por primera vez se utiliza el 1,5-AG como parámetro de control glicémico en diabetes mellitus tipo 2 en

nuestro país, hemos hallado una correlación inversa del 1,5-AG con la HbA1c, glicemia de ayunas, colesterol total y microalbuminuria. Los niveles de 1,5-AG disminuyen en los pacientes con control metabólico regular y malo de acuerdo a los valores de HbA1c. Y este estudio describe que en pacientes con buen control glicémico y con control glicémico regular se encuentran pacientes con niveles disminuidos de 1,5 – AG, lo cual indica que aún en estos dos últimos grupos estos pacientes cursan con glicemias posprandiales no controladas.

Dentro de las limitaciones del presente estudio, debemos citar que es un estudio desarrollado en un grupo de pacientes que acuden a su cita de control de manera regular en Consultorio de Endocrinología, pero que incluyó a todos los pacientes que aceptaron participar, no excluyéndose pacientes con mal control glicémico, lo cual puede sesgar los resultados del estudio. Asimismo, es un estudio transversal que no nos permite concluir la utilidad del 1,5 – AG como marcador de la ocurrencia de complicaciones microvasculares tal como se reporta en la literatura, para lo cual, deben realizarse estudios prospectivos a futuro.

El 1,5-AG es una alternativa al automonitoreo de glucosas y al monitoreo continuo para la medición de la HGPP y debe formar parte junto con la glucosa de ayunas y HbA1c, de los marcadores bioquímicos del control glicémico de los pacientes con diabetes, particularmente en aquellos que estén cercanos a un control metabólico adecuado según la HbA1c.

CONCLUSIONES

1. En nuestra población, hemos encontrado que el 1,5 – anhidroglucitol tiene una correlación inversa con los valores de hemoglobina glicosilada ($r = -0.7910$, $p < 0.05$). Asimismo, se ha encontrado que la media del 1,5 – AG fue significativamente menor en los pacientes con regular control glicémico ($10.67 \pm 1.15 \mu\text{g/ml}$) y mal control glicémico ($3.98 \pm 0.59 \mu\text{g/ml}$) que en los pacientes con buen control glicémico ($18.67 \pm 1.43 \mu\text{g/ml}$).
2. Se ha encontrado asociación entre los niveles de 1,5 – anhidroglucitol y el uso de insulina. Sin embargo, no se ha encontrado relación entre los valores de 1,5 – anhidroglucitol sérico y la edad, índice de masa corporal, perímetro de cintura y tiempo de enfermedad.
3. El 1,5 – anhidroglucitol presenta asociación inversa con la glucosa en ayunas, colesterol total, triglicéridos, creatinina y microalbuminuria.

RECOMENDACIONES

Con el presente estudio recomendamos el uso del 1,5 AG en nuestro medio, como un indicador de la glucosa postprandial y como una alternativa al automonitoreo de glucosa o al monitoreo continuo de glucosa, con el objetivo de lograr un mejor control metabólico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, particularmente en aquellos pacientes con buen control glicémico y moderado control glicémico, definido como HbA1c < 8.5 % y con glucemias en ayuno cercanas a lo normal, en quienes se debe intervenir más en la glucosa posprandial que en la de ayuno.

Este es el primer estudio en nuestro medio, y puede ser de utilidad para que los laboratorios clínicos del país incorporen esta nueva técnica en su catálogo de pruebas auxiliares por las bondades encontradas en este estudio

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Monnier L, Lapinski H, Claude C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 881 – 885.
2. Bonora E, Corrao G, Bagnardi V, Ceriello A, Comaschi M, Montanari P et al. Prevalence and correlates of post-prandial hyperglycaemia in a large sample of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49: 846 – 854.
3. Buse JB, Freeman JLR, Edelman SV, Jovanovic L, McGill JB. Serum 1,5 – anhydroglucitol (Glycomark™): A short-term glycemic marker. *Diab Techn Therap* 2003; 5: 355 – 363.
4. Kim HJ, Ahn CW, Kang ES, Myoung SM, Cha BS, Won YJ et al. The level of 2-h post-challenge glucose is an independent risk factor of carotid intima-media thickness progression in Korean type 2 diabetic patients. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 2007; 21: 7 – 12.
5. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB, Wilson PW. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: The Framingham offspring study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1845–1850.
6. Temelkova-Kurktschiev T S, Koehler C, Henkel E, Leonhardt W, Fuecker K and Hanefeld, M. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or A1C level. *Diabetes Care* 2000; 23: 1830–1834.
7. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T and Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose: The Funagata diabetes study. *Diabetes Care* 1999; 22, 920–924.
8. Atlas de la Diabetes de la FID. Séptima edición Federación Internacional de Diabetes, 2015.
9. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence in adults for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103(2):137–49.
10. Beagley J, Guariguata L, Weil C, Motala AA. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103:150–60.
11. Villena JE. Diabetes Mellitus in Peru. *Ann Glob Health*. 2015; 81 (6): 765-75.
12. Perú: Enfermedades No Transmisibles y Transmisibles, 2014. Instituto Nacional de Estadística e Informática, 2015.

13. Seclén SN, Rosas ME, Arias AJ, Huayta E, Medina C. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Peru: report from PERUDIAB, a national urban population based longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2015; 3: e000110.
14. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Feldman EL; Martin CL, Cleary PA et al and for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care* 2010; 33: 1090–1096.
15. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–412.
16. American Diabetes Association. Glycemic targets. *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl 1): S39 – S46.
17. DCCT: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977 – 986.
18. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103 – 117.
19. UKPDS: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 854 – 865.
20. UKPDS: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837 – 853.
21. DCCT-EDIC: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 381 –389.

22. Martin CL, Albers J, Herman WH, Cleary P, Waberski B, Greene DA et al, DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 2006; 29: 340 – 344.
23. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-Year Follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577 – 1589.
24. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141:421–431.
25. Stettler C, Allemann S, Jüni P, Cull CA, Holman RR, Egger M et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006; 152: 27 – 38.
26. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288 – 2298.
27. Monnier L, Colette C, Owens D. Postprandial and Basal Glucose in Type 2 Diabetes: Assessment and Respective Impacts. *Diabet Techn & Therap* 2011; 13(S1): S25 – S32.
28. AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocrine Practice* 2007; 13: 1 – 66.
29. DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161(3):397-405.
30. DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003; 26: 688 – 696.
31. Erlinger TP, Brancati FL. Postchallenge hyperglycemia in a national sample of US adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1734 – 1738.
32. American Diabetes Association. Postprandial blood glucose. *Diabetes Care* 2001;24: 775–778.
33. Yamanouchi T, Inoue T, Ogata E, Kashiwabara A, Ogata N, Sekino N et al. Post-load glucose measurements in oral glucose tolerance tests correlate well with 1,5-anhydroglucitol, an indicator of overall glycaemic state, in subjects with impaired glucose tolerance. *Clin Science* 2001; 101: 227 – 233.

34. Dungan KM, Buse JB, Largay J, KellyMM, Button EA, Kato S, Wittlin S. 1,5-anhydroglucitol and postprandial hyperglycemia as measured by continuous glucose monitoring system in moderately controlled patients with diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1214 – 1219.
35. Stettler C, Stahl M, Allemann S, Diem P, Schmidlin K, Zwahlen M et al. Association of 1,5-anhydroglucitol and 2-hour postprandial blood glucose in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2008; 31: 1534 – 1535.
36. Won JC, Park CY, Park HS, Kim JH, Choi ES, Rhee EJ et al. 1,5 – anhydroglucitol reflects postprandial hyperglycemia and a decreased insulinogenic index, even in subjects with prediabetes and well-controlled type 2 diabetes. *Diab Res and Clin Prac* 2009; 84: 51 – 57.
37. Goto M, Yamamoto – Honda R, Shimbo T, Goto A, Terauchi Y, Kanazawa Y et al. Correlation between baseline serum 1,5 – anhydroglucitol levels and 2 – hour post – challenge glucose levels during oral glucose tolerance tests. *Endocrine J* 2011; 58: 13 – 17.
38. Kishimoto M, Yamasaki Y, Kubota M, Arai K, Morishima T, Kawamori R et al. 1,5-Anhydro-D-glucitol evaluates daily glycemic excursions in well-controlled NIDDM, *Diabetes Care* 1995; 18: 1156–1159.
39. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes* 2005; 54:1 – 7.
40. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006; 295: 1681–1687.
41. Kim WJ, Park CY, Park SE, Rhee EJ, Lee WY, Oh KW, et al. Serum 1,5-anhydroglucitol is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2012; 29: 1184 – 90.
42. Selvin E, Francis LM, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Coresh J, Brancati FL, Steffes MW. Nontraditional markers of glycemia: associations with microvascular conditions. *Diabetes Care* 2011; 34: 960 –7.
43. Watanabe M, Kokubo Y, Higashiyama A, Ono Y, Miyamoto Y, Okamura T. Serum 1,5-anhydro-Dglucitol levels predict first-ever cardiovascular disease: an 11-year population-based cohort study in Japan, the Suita study. *Atherosclerosis* 2011; 216: 477– 83.
44. Selvin E, Rawlings AM, Grams M, Klein R, Steffes M, Coresh J. Association of 1,5-Anhydroglucitol with Diabetes and Microvascular Conditions. *Clinical Chemistry* 2014; 60: 1409–1418.

45. Standl E, Schnell O, Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and glycemic variability: should we care? *Diabetes Care* 2011;34 (Suppl. 2): S120–S127
46. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, Boemi M, Giugliano D. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008; 57: 1349 - 1354.
47. Wascher TC, Schmoelzer I, Wiegratz A, Stuehlinger M, Mueller-Wieland D, Kotzka J, Enderle M. Reduction of postchallenge hyperglycaemia prevents acute endothelial dysfunction in subjects with impaired glucose tolerance. *Eur J Clin Invest*. 2005; 35:551- 557.
48. Glucose tolerance and mortality: Comparison of who and american diabetes association diagnostic criteria. The decode study group. European diabetes epidemiology group. *Diabetes epidemiology: Collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. Lancet* 1999; 354: 617-62.
49. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233-240.
50. Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, Leonhardt W, Fuecker K, Hanefeld M. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes Care* 2000; 23: 1830–1834.
51. Kim WJ, Park CY, Park SE, Rhee EJ, Lee WY, Oh KW, et al. Serum 1,5-anhydroglucitol is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2012; 29: 1184 –90.
52. Selvin E, Francis LM, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Coresh J, Brancati FL, Steffes MW. Nontraditional markers of glycemia: associations with microvascular conditions. *Diabetes Care* 2011; 34: 960 – 7.
53. Selvin E, Rawlings A, Lutsey P, et al. Association of 1,5-anhydroglucitol with cardiovascular disease and mortality. *Diabetes* 2016; 65: 201–208.
54. Liang M, McEvoy JW, Chen Y, Sharrett AR, Selvin E. Association of a Biomarker of Glucose Peaks, 1,5-Anhydroglucitol, With Subclinical Cardiovascular Disease. *Diabetes Care* 2016; 39(10): 1752 - 9.

ANEXOS

ANEXO 1. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
VARIABLE PRINCIPAL			
Nivel de 1,5 – AG	Medición por ensayo enzimático medido en µg/ml.	Variable cuantitativa continua	Buen control: ≥ 10.0 µg/ml Mal control: < 10.0 µg/ml
VARIABLES SECUNDARIAS			
Nivel de HbA1c	Medición de HbA1c por método de colorimetría	Variable cuantitativa continua	Valor en porcentaje (%)
Grado de Control Glicémico	Medición de HbA1c por método de colorimetría	Variable cualitativa nominal	HbA1c < 7.0 % $7.0 \leq$ HbA1c $\leq 8.5\%$ HbA1c $> 8.5\%$
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Variable cuantitativa continua	Edad cumplida en años
Género	Conjunto de seres que tienen uno o varios caracteres comunes	Variable cualitativa dicotómica	Masculino Femenino
Tiempo de enfermedad	Años transcurridos desde el diagnóstico de diabetes mellitus	Variable cuantitativa continua	Medido en años

Indice de masa corporal	Se calcula dividiendo el peso (kg) entre la talla(m) ²	Variable cuantitativa continua	Medido en Kg/m ²
Circunferencia de cintura	Perímetro medido a nivel del punto medio existente entre el reborde costal inferior y la cresta ilíaca. Medido en centímetros.	Variable cuantitativa continua	Medido en centímetros
Presión arterial sistólica	Valor obtenido de la medición de la presión arterial	Variable cuantitativa continua	Medido en mmHg
Presión arterial diastólica	Valor obtenido de la medición de la presión arterial	Variable cuantitativa continua	Medido en mmHg
Medicación antidiabética	Uso de medicina hipoglicemiante	Variable categórica	Insulina Sulfonilurea Metformina
Glicemia en ayunas	Valor obtenido del procesamiento de muestra sanguínea	Variable cuantitativa continua	Medido en mg/dl
Colesterol LDL	Valor obtenido del procesamiento de muestra sanguínea	Variable cuantitativa continua	Medido en mg/dl
Colesterol HDL	Valor obtenido del procesamiento de muestra sanguínea	Variable cuantitativa continua	Medido en mg/dl
Triglicéridos	Valor obtenido del procesamiento de muestra sanguínea	Variable cuantitativa continua	Medido en mg/dl
Creatinina	Valor obtenido del procesamiento de muestra sanguínea	Variable cuantitativa continua	Medido en mg/dl
Microalbuminuria	Valor obtenido del procesamiento de muestra de orina	Variable cuantitativa continua	Medido en mg/gr de creatinina urinaria

ANEXO 2. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NIVELES DE 1,5 – ANHIDROGLUCITOL SERICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 CON DIFERENTE GRADO DE CONTROL GLICEMICO

FICHA DE ESTUDIO NO.

CODIGO:

Fecha:

Edad:

Sexo:

Raza:

Tiempo de Enfermedad:

ANTECEDENTES

Hipertensión Arterial: Si () No ()

Dislipidemia: Si () No ()

TRATAMIENTO

Sulfonilureas: Si () No () Tipo:..... Dosis:.....

Biguanidas: Si () No () Tipo:..... Dosis:.....

Acarbosa: Si () No () Tipo:..... Dosis:.....

Nateglinida: Si () No () Tipo:..... Dosis:.....

Tiazolidenodionas: Si () No () Tipo:..... Dosis:.....

Hipolipemiantes: Si () No () Tipo:..... Dosis:.....

Antihipertensivos: Si () No () Tipo:..... Dosis:.....

AAS: Si () No () Dosis:.....

EVALUACION CLINICA

Presión Arterial Sistólica:

Presión Arterial Diastólica:

Frecuencia Cardíaca:.....

Peso:..... Talla:

Cintura:

LABORATORIO

Glucosa en ayunas: Insulina en ayunas:

Colesterol total: Colesterol HDL:

.....

Colesterol LDL: Triglicéridos:

.....

HbA1c:

1,5 - anhidroglucitol:

Creatinina:.....

Microalbuminuria:

ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACION

(Versión 03: 07/05/2012)

Instituciones: Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH)

Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH)

Investigadores: Elsa Rosa Neira Sánchez – Jaime Villena Chávez

Título: Niveles de 1,5 – anhidroglucitol sérico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con diferente grado de control glicémico.

Se le invita a participar en este estudio de investigación realizado por los médicos del Servicio de Endocrinología del HNCH en su calidad de paciente diabético tipo 2 que acude regularmente al Servicio de Endocrinología para su control y tratamiento médico.

En este estudio queremos determinar los niveles de glucosa en sangre, perfil de lípidos (El colesterol total y sus fracciones, triglicéridos), hemoglobina glicosilada y el 1,5 – anhidroglucitol y ver la relación entre ellos.

El 1,5 – anhidroglucitol es un componente que se encuentra en la sangre y nos indica cuáles son los niveles de su glucosa posprandial (después de comer). Se sabe que es importante conocer los niveles de glucosa posprandial pues es un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (p.ej.

infarto de miocardio). De esta manera, conocer estos valores nos va a permitir conocer cómo se encuentra su control glicémico (de la glucosa) y asimismo nos va a permitir mejorarlo si es necesario ajustando su tratamiento médico.

Procedimientos

Para este estudio se llenará un formulario, para lo cual se le preguntarán datos personales (edad, raza), datos relacionados a su enfermedad, se revisará su historia clínica y se le realizará un examen médico y la medición del peso, estatura y del perímetro de la cintura y cadera. Asimismo, se le va a tomar una muestra de sangre para realizar los siguientes exámenes: Glucosa, 1,5 - anhidroglucitol y perfil lipídico (Colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos).

Beneficios:

Usted se beneficiará de una evaluación clínica y de laboratorio para el despistaje de esta enfermedad. Se le informará de manera personal y confidencial los resultados que se obtengan de los exámenes realizados para que su médico tratante los tenga en cuenta. Los costos de todos los exámenes serán cubiertos por el estudio y no le ocasionarán gasto alguno.

Riesgos:

Para los exámenes se le sacará una muestra de sangre de aproximadamente una cucharada. El pinchazo puede producirle cierto dolor y rara vez un moretón.

Incentivos:

Usted no recibirá ninguna compensación económica por su participación. Tendrá un beneficio al conocer si tiene o no hiperglicemia posprandial y conocerá el valor de sus niveles de hemoglobina glicosilada, glucosa en ayunas y perfil de lípidos en sangre, los cuales servirán para que su médico tratante tome las decisiones apropiadas para Ud.

Confidencialidad:

Toda la información de este estudio se manejará en forma confidencial. Solo Ud. y su médico tratante tendrán acceso a la información que se derive de este estudio. Las muestras de sangre se desecharán luego de seis meses de haber terminado el estudio. La información recolectada se almacenará por un período de tres años en la base de datos elaborada bajo custodia del investigador principal.

Derechos del paciente:

Si usted decide participar en el estudio, puede retirarse de éste en cualquier momento, o no participar en una parte del estudio sin perjuicio alguno. Si tiene alguna duda adicional, por favor pregunte al personal del estudio, o llamar a la Dra. Elsa Rosa Neira Sánchez al teléfono [REDACTED].

Si usted tiene preguntas sobre los aspectos éticos del estudio, o cree que ha sido tratado injustamente puede contactar al Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, teléfono 01- 319000 anexo 2271. He

leído el consentimiento informado y se me ha permitido realizar preguntas solucionando mis dudas y firmo este consentimiento de forma voluntaria.

- a) Manifiesto estar de acuerdo con aportar la información que se me solicite en el momento del ingreso al estudio sobre mis datos personales y síntomas, y colaborar con la evaluación médica y la realización de los exámenes de laboratorio, que son necesarios para llegar al diagnóstico del problema que presento.
- b) Los estudios que se me van a realizar no presentan riesgo.
- c) La participación a la que estoy dispuesto a otorgar es de gran utilidad para cumplir con el objetivo de este estudio.
- d) Yo podré retirarme del estudio en cualquier momento sin que se me obligue a dar explicaciones.
- e) Los resultados del estudio pueden ser publicados, pero mi nombre, identificación, ni mis datos clínicos serán revelados, permaneciendo en forma confidencial.

Fecha:

Firma del Paciente:

DNI:

Firma del Investigador:

DNI:

ANEXO 4. TABLAS

Tabla 1. Características clínicas de 100 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Hospital Cayetano Heredia

Características Clínicas	Mediana	Rango intercuartil
Edad (años)	62.50	57 – 68
Duración de la diabetes (años)	10.00	4.5 – 15
Presión arterial sistólica (mmHg)	133.00	121 – 145
Presión arterial diastólica (mmHg)	74.00	67 – 80
Peso (kg)	67.25	60.25 – 80.25
Talla (m)	1.53	1.47 – 1.59
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28.90	26.5 – 32.85
Perímetro de cintura (cm)	98.00	92 – 106
Glucosa en ayunas (mg/dl)	144.50	116 – 185.5
Colesterol total (mg/dl)	204.50	173.5 – 241
Colesterol HDL (mg/dl)	45.00	36 – 53.5
Colesterol LDL	125.00	93.1 – 158
Triglicéridos (mg/dl)	147.50	111 – 198.5
Creatinina (mg/dl)	0.96	0.78 – 1.15
Microalbuminuria (mg/g)	18.10	9.34 – 55.31
Hemoglobina glicosilada (%)	7.75	6.55 – 9.9
1,5 – anhidroglucitol (µg/ml)	7.80	2.85 – 16.15

Tabla 2. Correlación entre los niveles séricos de 1,5 – AG y parámetros metabólicos en 100 sujetos con diabetes mellitus tipo 2 del Hospital Cayetano Heredia por análisis de correlación de spearman.

Variable	1,5 – AG	
	r	p
Edad	-0.0328	> 0.05
Presión arterial sistólica	0.0055	> 0.05
Presión arterial diastólica	-0.0589	> 0.05
IMC	0.0802	> 0.05
Circunferencia de cintura	0.0801	> 0.05
Glucosa en ayunas	-0.6307	< 0.01
HbA1c	-0.7910	< 0.01
Colesterol total	-0.2257	< 0.05
Colesterol HDL	-0.0440	> 0.05
Colesterol LDL	-0.1520	> 0.05
Triglicéridos	-0.1749	> 0.05
Creatinina	0.1182	> 0.05
Microalbuminuria	-0.3644	< 0.01

Tabla 3. Características de los 100 sujetos con diabetes mellitus tipo 2 según el grado de control glicémico según los niveles de HbA1c: Buen control glicémico (HbA1c < 7.0%), regular control glicémico (7.0% ≤ HbA1c ≤ 8.5%) y mal control glicémico (HbA1c > 8.5%).

	HbA1c < 7.0 % (n = 35)	7.0% ≤ HbA1c ≤ 8.5% (n = 28)	HbA1c > 8.5% (n = 37)	P
Femenino No. (%)	24 (68.57)	21 (75.00)	27 (72.97)	> 0.05
Antecedente de hipertensión - No. (%)	19 (54.29)	17 (60.71)	25 (67.57)	> 0.05
Tratamiento antihipertensivo - No. (%)	19 (54.29)	17 (60.71)	24 (64.86)	> 0.05
Antecedente de dislipidemia – No. (%)	17 (48.57)	11 (39.29)	20 (54.05)	> 0.05
Tratamiento hipolipemiante	12 (34.29)	9 (32.14)	11 (29.73)	> 0.05
Uso de insulina – No. (%)	1 (2.86)	5 (24.24)	20 (53.13)	< 0.01
Uso de sulfonilureas – No. (%)	14 (40.00)	12 (42.86)	9 (24.32)	> 0.05
Uso de metformina – No. (%)	31 (88.57)	23 (82.14)	30 (81.08)	> 0.05
Edad (años) (Media ± DE)	62.34 ± 1.61	63.81 ± 2.12	61.27 ± 1.88	> 0.05
Tiempo de enfermedad (años) (Media ± DE)	6.53 ± 0.89	13.59 ± 1.65	10.73 ± 1.41	< 0.01
Presión arterial sistólica (mmHg) (Media ± DE)	128.31 ± 2.66	138.33 ± 2.52	131.30 ± 3.03	> 0.05
Presión arterial diastólica (mmHg) (Media ± DE)	72.31 ± 1.60	74.63 ± 1.50	75.63 ± 1.68	> 0.05
IMC (kg/m ²) (Media ± DE)	29.77 ± 0.90	29.00 ± 0.82	31.02 ± 1.10	> 0.05
Circunferencia de cintura (cm) (Media ± DE)	99.56 ± 1.98	97.39 ± 1.73	101.80 ± 2.57	> 0.05
Glucosa en ayunas (mg/dl) (Media ± DE)	111.69 ± 3.62	157.07 ± 7.67	217.00 ± 19.50	< 0.01
1,5 – anhidroglucitol (µg/ml) (Media ± DE)	18.67 ± 1.43	10.67 ± 1.15	3.98 ± 0.59	< 0.01
Colesterol total (mg/dl) (Media ± DE)	192.75 ± 12.31	214.41 ± 12.15	217.90 ± 10.95	> 0.05
Colesterol HDL (mg/dl) (Media ± DE)	42.69 ± 2.39	43.59 ± 2.10	47.63 ± 2.44	> 0.05
Colesterol LDL (mg/dl) (Media ± DE)	121.41 ± 11.17	139.41 ± 12.00	138.93 ± 8.57	> 0.05
Triglicéridos (mg/dl) (Media ± DE)	143.78 ± 9.12	142.00 ± 10.21	156.80 ± 10.81	< 0.01
Creatinina (mg/dl) (Media ± DE)	0.96 ± 0.04	0.99 ± 0.05	0.93 ± 0.07	> 0.05
Microalbuminuria (mg/g) (Mediana [RIQ])	11.45 [6.54 – 34.61]	14.71 [9.63 – 30.91]	35.37 [16.67 – 78.69]	< 0.01

Tabla 4. Características de los 100 sujetos con diabetes mellitus tipo 2 según el grado de control glicémico postprandial según los niveles de 1,5 – AG. (Buen control glicémico: 1,5 – AG \geq 10 μ g/ml) y mal control glicémico: 1,5 – A G < 10 μ g/ml))

Variable	1,5 – AG \geq 10 μ g/ml (n = 46)	1,5 - AG < 10 μ g/ml (n = 54)	P
Femenino No. (%)	34 (73.91)	38 (70.37)	> 0.05
Antecedente de hipertensión - No. (%)	25 (54.35)	36 (66.67)	> 0.05
Tratamiento antihipertensivo - No. (%)	25 (54.35)	35 (64.81)	> 0.05
Antecedente de dislipidemia – No. (%)	20 (43.48)	28 (51.85)	> 0.05
Tratamiento hipolipemiante	15 (32.61)	17 (31.48)	> 0.05
Uso de insulina – No. (%)†	4 (8.70)	22 (40.74)	< 0.01
Uso de sulfonilureas – No. (%)	17 (36.96)	18 (33.33)	> 0.05
Uso de metformina – No. (%)	41 (89.13)	43 (79.63)	> 0.05
Edad (años) (Media \pm DE)	62.24 \pm 9.80	62.15 \pm 10.05	> 0.05
Tiempo de enfermedad (años) (Mediana [RIQ])	7.5 [2.5 – 13.0]	10 [5 – 18]	< 0.05
Presión arterial sistólica (mmHg) (Media \pm DE)	131.89 \pm 16.03	133.30 \pm 16.47	> 0.05
Presión arterial diastólica (mmHg) (Media \pm DE)	74.04 \pm 8.58	74.17 \pm 8.84	> 0.05
IMC (kg/m ²) (Media \pm DE)	29.66 \pm 4.95	30.09 \pm 5.25	> 0.05
Circunferencia de cintura (cm) (Mediana [RIQ])	99 [93 – 104]	98 [91 – 107]	> 0.05
Glucosa en ayunas (mg/dl) (Mediana [RIQ])	117 [105 – 139]	165 [140 – 264]	< 0.01
HbA1c (%) (Media \pm DE)†	6.83 \pm 0.97	9.79 \pm 2.32	< 0.01
Colesterol total (mg/dl) (Mediana [RIQ])	189.5 [159 – 213]	213.5 [187 – 260]	< 0.05
Colesterol HDL (mg/dl) (Media \pm DE)	44.57 \pm 11.79	45.04 \pm 13.20	> 0.05
Colesterol LDL (mg/dl) (Media \pm DE)	123.57 \pm 64.54	141.78 \pm 49.70	> 0.05
Triglicéridos (mg/dl) (Mediana [RIQ])	132 [105 – 172]	157.5 [126 – 237]	< 0.05
Creatinina (mg/dl) (Media \pm DE)†	0.97 \pm 0.23	0.97 \pm 0.34	< 0.01
Microalbuminuria (mg/g) (Mediana [RIQ])	11 [7.05 – 31.25]	30.55 [14.39 – 69.23]	< 0.01

Tabla 5. Sensibilidad, especificidad y porcentaje de sujetos correctamente clasificados para el punto de corte de 1,5 – AG \geq 10 μ g/ml con diferentes niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c)

Puntos de Corte de HbA1c	Sensibilidad	Especificidad	Correctamente clasificados
$\geq 6.5 \%$	98.15%	43.48%	73.00%
$\geq 6.6 \%$	96.30%	50.00%	75.00%
$\geq 6.7 \%$	94.44%	52.17%	75.00%
$\geq 6.8 \%$	94.44%	63.04%	80.00%
$\geq 7.0 \%$	92.59 %	67.39 %	81.00 %
$\geq 7.1 \%$	90.74 %	71.74 %	82.00 %
$\geq 7.3 \%$	88.89 %	71.74 %	81.00 %
$\geq 7.4 \%$	88.89 %	73.91 %	82.00 %
$\geq 7.5 \%$	88.89 %	76.09 %	83.00 %
$\geq 7.6 \%$	81.48 %	76.09 %	79.00 %
$\geq 7.7 \%$	79.63 %	82.61 %	81.00 %
$\geq 7.8 \%$	77.78 %	82.61 %	80.00 %
$\geq 7.9 \%$	75.93 %	82.61 %	79.00 %
$\geq 8.0 \%$	75.93 %	84.78 %	80.00 %
$\geq 8.1 \%$	74.07 %	89.13 %	81.00 %
$\geq 8.2 \%$	72.22 %	89.13 %	80.00 %
$\geq 8.3 \%$	70.37 %	89.13 %	79.00 %
$\geq 8.5 \%$	68.52 %	93.48 %	80.00 %
$\geq 8.6 \%$	64.81 %	95.65 %	79.00 %

ANEXO 5. GRAFICOS

Gráfico 1. Correlación entre los niveles de 1,5 – AG y los niveles de HbA1c en 100 sujetos con diabetes mellitus tipo 2 ($r = -0.7910$, $p < 0.05$)

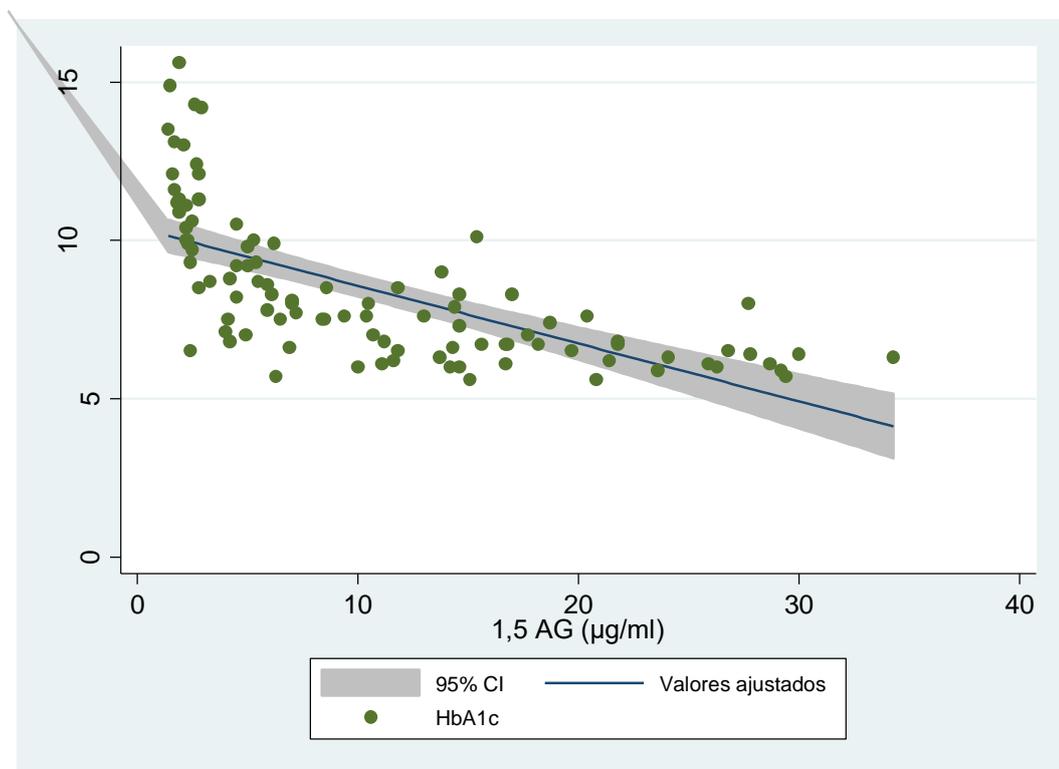


Gráfico 2. Correlación entre los niveles de 1,5 – AG y los niveles de glucosa en ayunas en 100 sujetos con diabetes mellitus tipo 2 ($r = -0.6307$, $p < 0.01$)

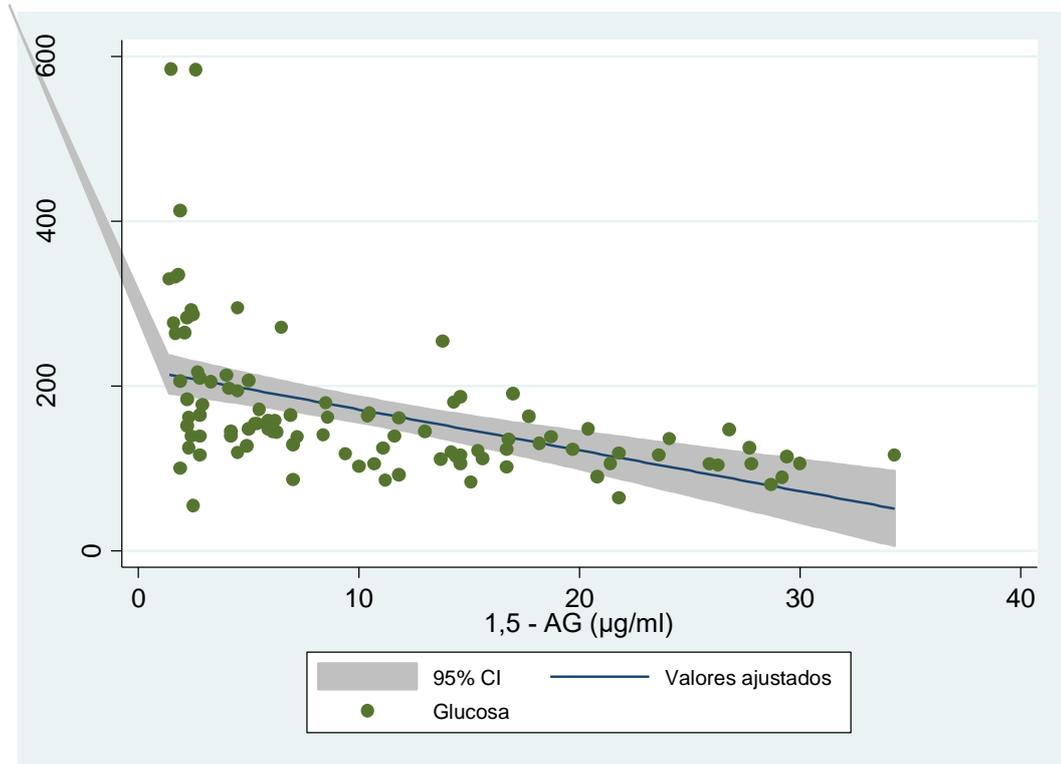


Gráfico 3. Comparación de las medianas de los niveles de 1,5 – AG en los tres grupos de control glicémico según niveles de HbA1c, en 100 pacientes con diabetes mellitus 2 del Hospital Cayetano Heredia. (buen control glicémico ($HbA1c < 7.0 \%$), regular control glicémico ($7.0 \% \leq HbA1c \leq 8.5 \%$) y mal control glicémico ($HbA1c > 8.5 \%$), $p < 0.01$).

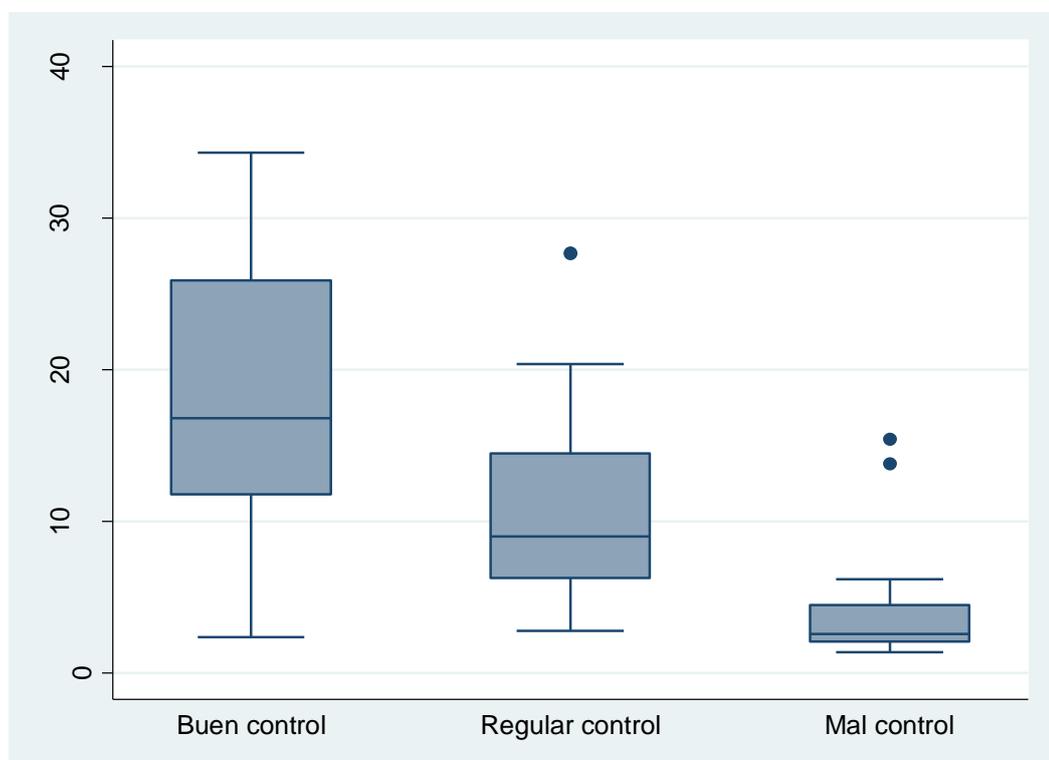


Gráfico 4. Comparación de los porcentajes de sujetos según niveles de 1,5 – AG en los tres grupos de control glicémico según niveles de HbA1c, en 100 pacientes con diabetes mellitus 2 del Hospital Cayetano Heredia. (buen control glicémico ($HbA1c < 7.0 \%$), regular control glicémico ($7.0 \% \leq HbA1c \leq 8.5 \%$) y mal control glicémico ($HbA1c > 8.5 \%$), $p < 0.01$).

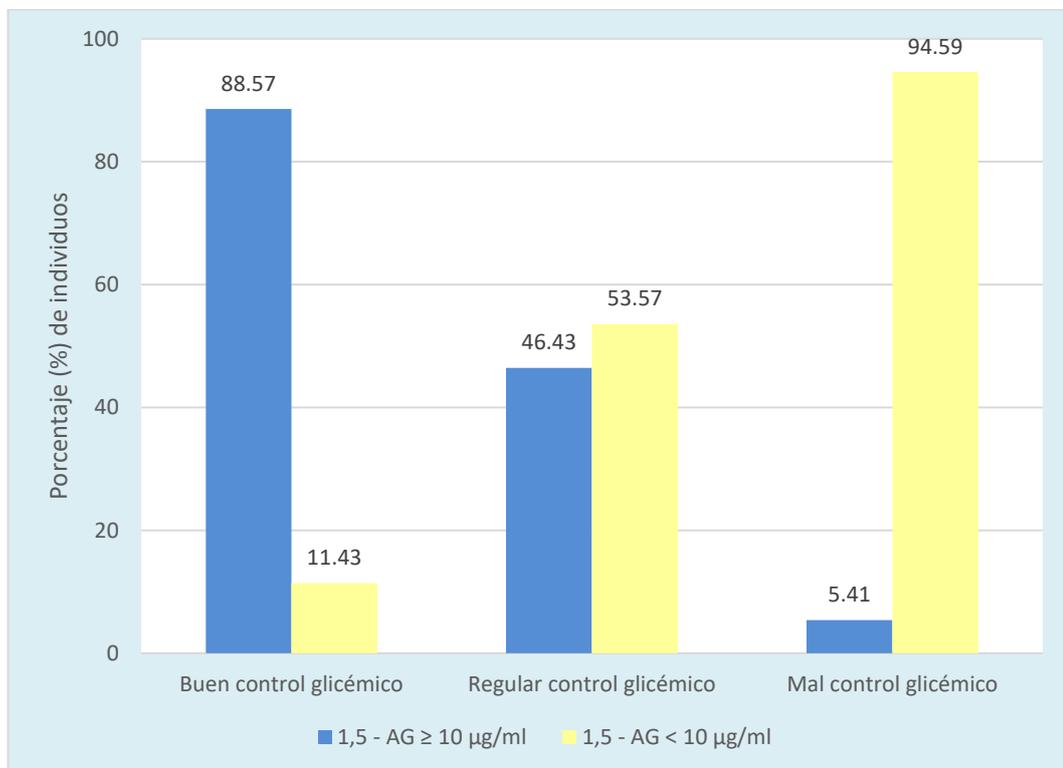


Gráfico 5. Curva ROC para predecir el valor de $1,5 - AG \geq 10 \text{ ug/ml}$ según valores de HbA1c. El máximo nivel de sensibilidad y especificidad (88.89% y 76.09%, respectivamente) se obtuvieron con un punto de corte de HbA1c $\geq 7.5\%$.

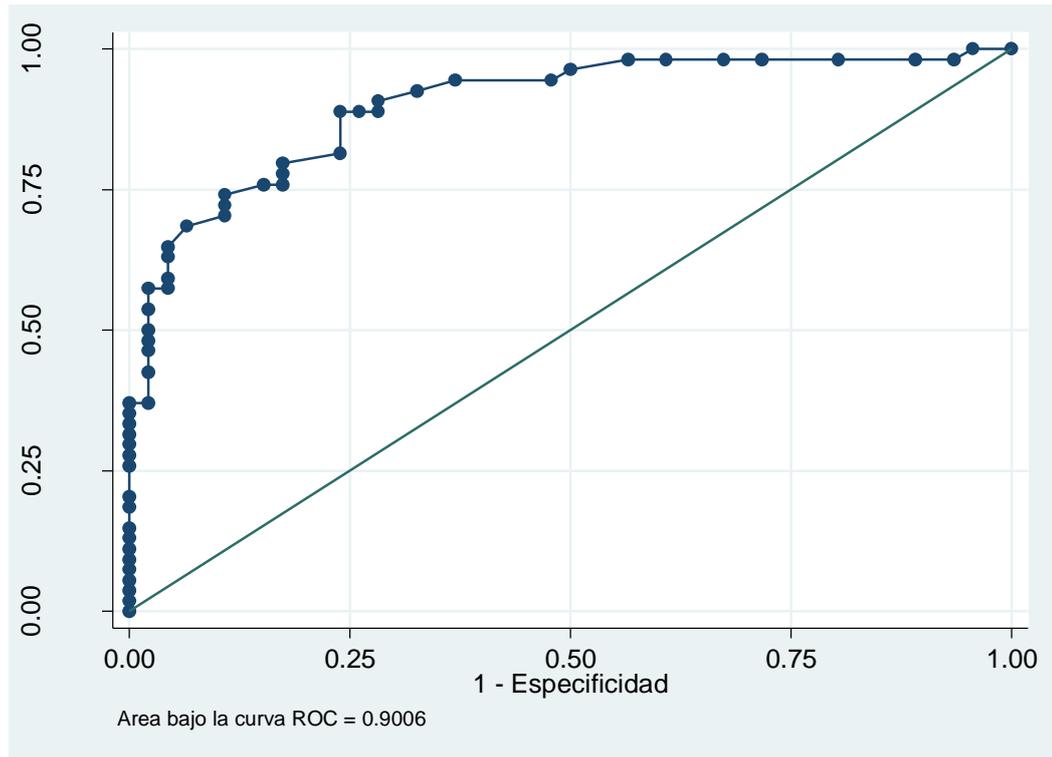


Gráfico 6. Comparación de las medianas de la HbA1c (%) en los dos grupos de control glicémico según niveles de 1,5 - AG: buen control glicémico ($1,5 - AG \geq 10 \mu\text{g/dl}$) y mal control glicémico ($1,5 - AG < 10 \mu\text{g/dl}$) ($p = 0.000$).

