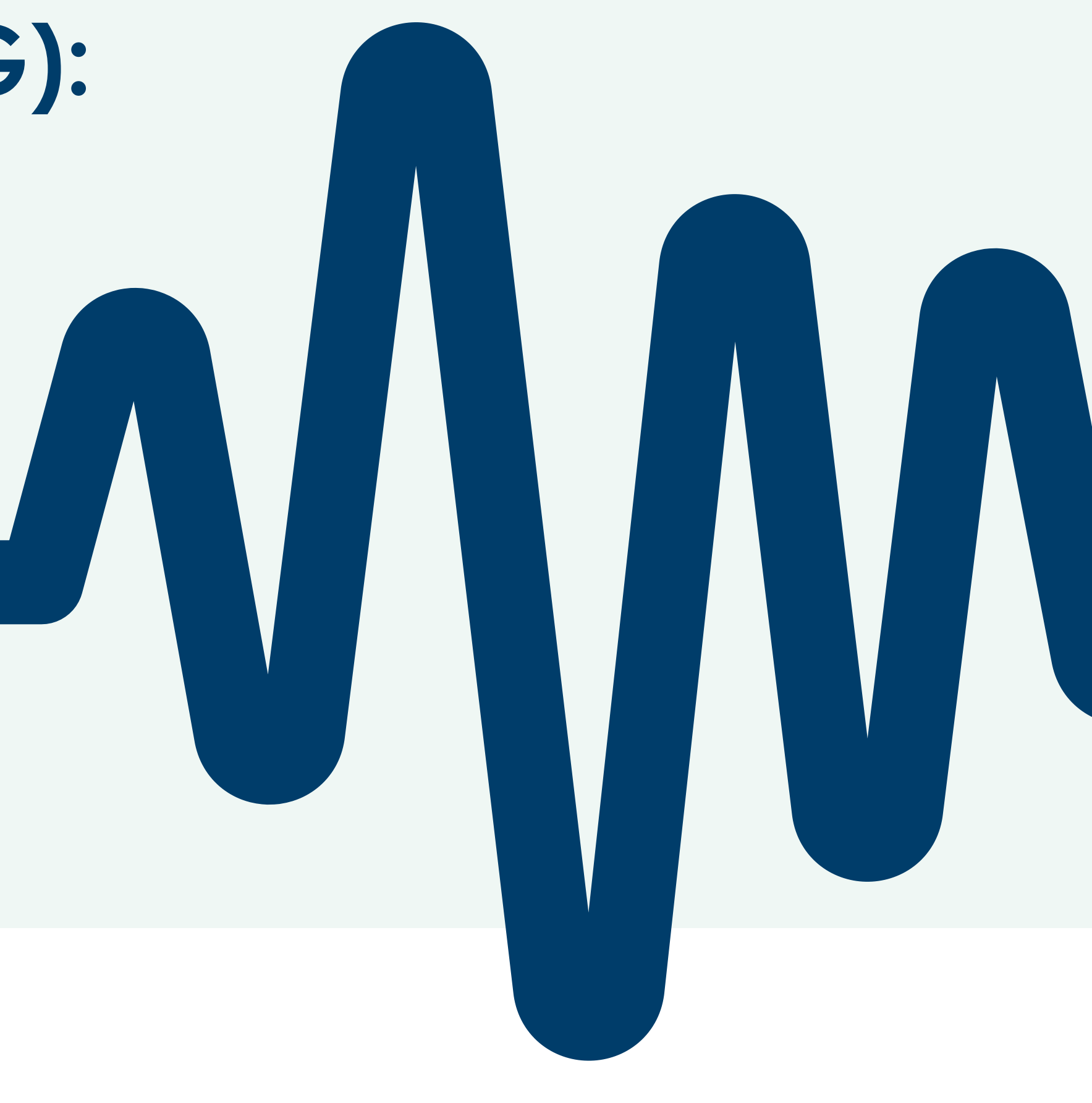


Variabilidad glucémica (VG):

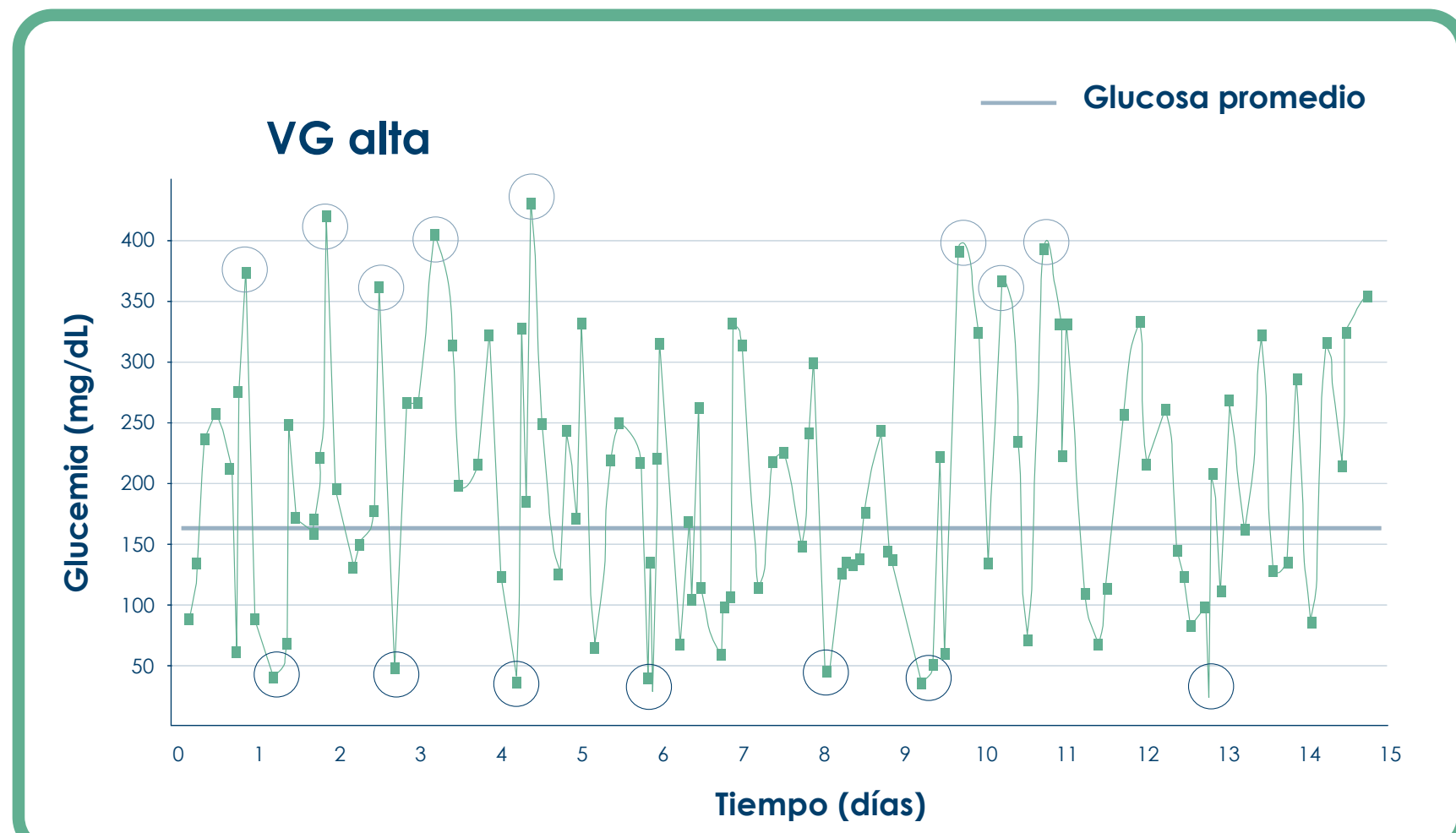
¿Podría el tiempo en rango ayudar a mejorar el control de la diabetes?



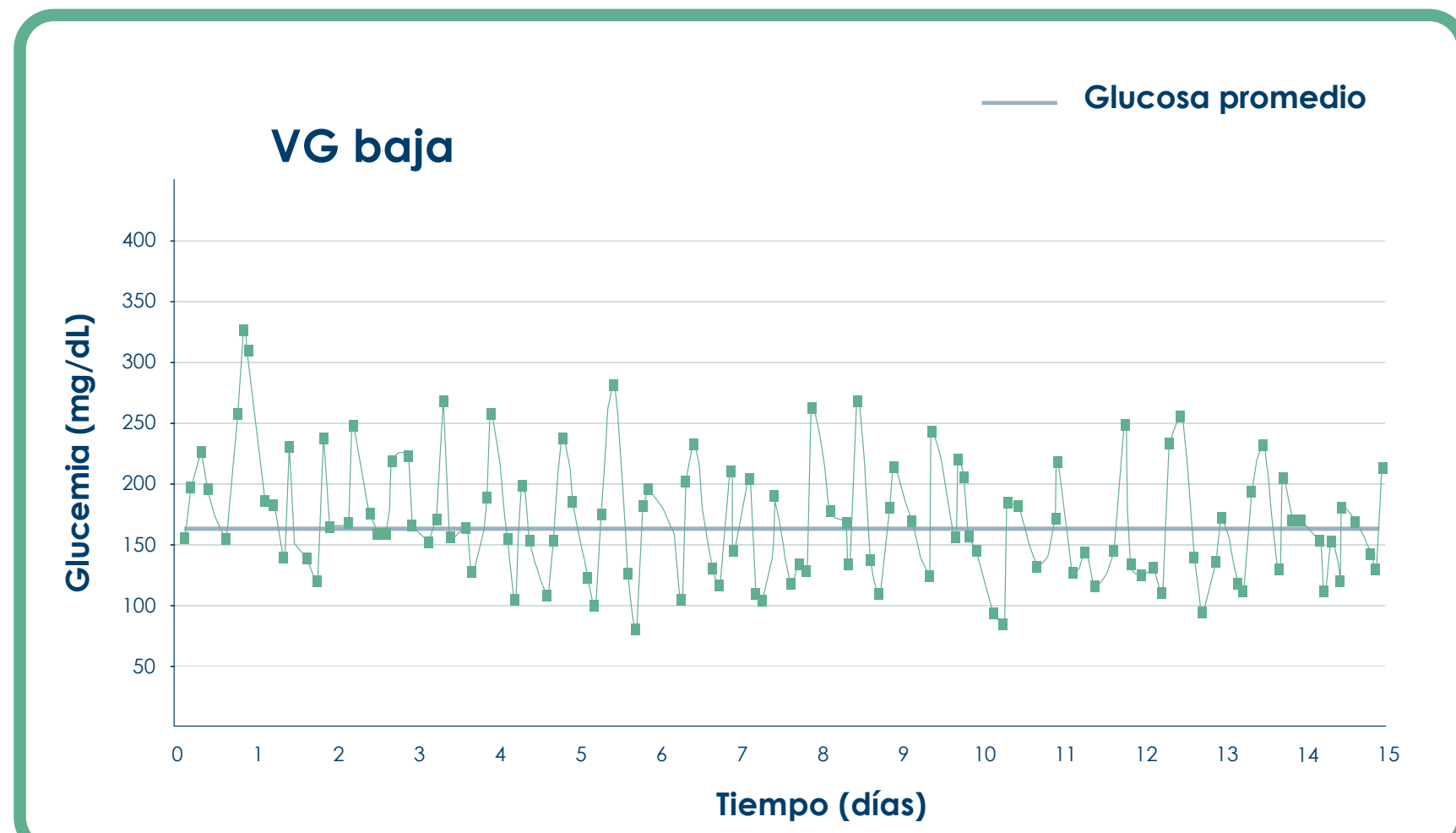
Es el momento de mirar más allá de la HbA_{1c}

Dos personas con niveles idénticos de HbA_{1c} de 8,0 % pueden tener grados notablemente diferentes de variabilidad glucémica (VG)*1

Paciente 1: HbA_{1c} de 8,0 %



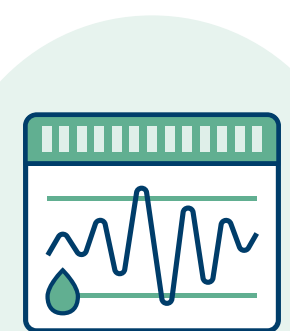
Paciente 2: HbA_{1c} de 8,0 %



Adaptado de Kovatchev B y Cobelli C. Diabetes Care (2016) 39(4):502-10

Dicho de otro modo, pueden sufrir hipo e hiperglucemia y estos episodios no serán registrados por la lectura de HbA_{1c}¹

La variabilidad glucémica tiene dos componentes:²⁻⁵



1. El coeficiente de variación (% CV) es la medida preferida de la amplitud de VG según las directrices de MCG de la ADA^{2,3}

El % CV de la glucemia se calcula así:⁶
(DE de la glucemia/glucemia media) x 100

Para un control de la glucemia estable, se recomienda un CV ≤36 %^{2,3,6}



2. El tiempo en rango (TIR) es el porcentaje de tiempo en un período de 24 horas, en que los niveles de glucemia se encuentran dentro de un rango objetivo²⁻⁵

El rango objetivo lo determina la necesidad clínica individual³

Las directrices internacionales recomiendan un objetivo del TIR >70 % (70-180 mg/dL) para la mayoría de los pacientes adultos con DM1 o DM2 ^{**2,3}

El Consenso Internacional sobre el TIR está respaldado por varias organizaciones internacionales de diabetes, incluyendo la ADA y la EASD. En su informe de 2019, el panel:²



Identificó el TIR como una métrica de control de la glucemia que proporciona más información sobre la que se puede actuar respecto a la HbA_{1c} únicamente



Recomendó utilizar objetivos del TIR individualizados para facilitar una toma de decisiones terapéuticas segura y eficaz

Dificultades clínicas para reducir la VG:

~56%

de las personas con DM1 tenía un exceso de VG (CV >36 %)^{†7}

Se observó **19%**

de las personas con DM2 que recibieron insulina tenía un exceso de VG (CV >36 %)^{†7}

Una persona con DM1 pasa hasta **9 h/día** fuera de rango objetivo (en hiper o hipoglucemia)⁸

Optimizar la variabilidad glucémica y el tiempo en rango son fundamentales para controlar la diabetes de forma eficaz²

Cada caída del 10 % en el TIR se asoció con una mayor frecuencia de:

Retinopatía^{‡5}

En personas con DM1

Aumento del riesgo de retinopatía en un **+64%**

Microalbuminuria^{‡5}

En personas con DM1

Aumento del riesgo de microalbuminuria en un **+40%**

Neuropatía^{‡9}

En personas con DM2 y ERC

Aumento en las probabilidades de sufrir neuropatía periférica distal en un **+25%**

Mortalidad^{‡10}

En personas con DM2

Aumento del riesgo de mortalidad por cualquier causa en un **+8%**
Aumento del riesgo de mortalidad CV en un **+5%**

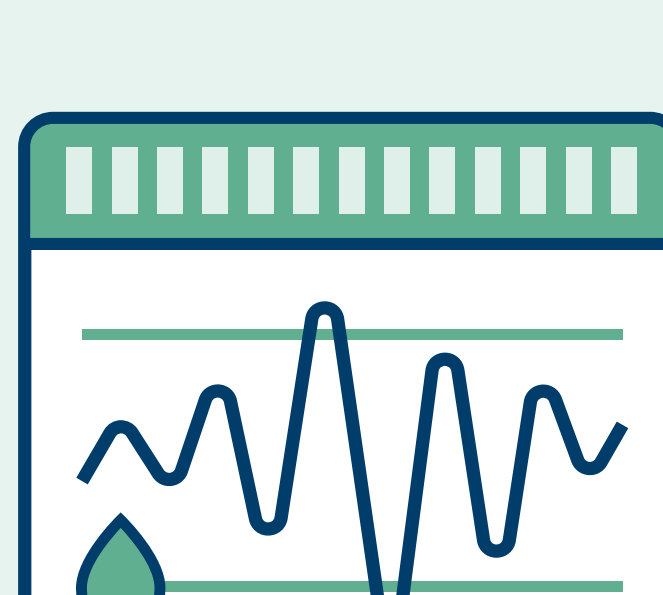
Un mayor TIR se asoció con un riesgo reducido de hipoglucemia grave, MACE y complicaciones microvasculares vs. un menor TIR^{††11}

Una mayor satisfacción con el tratamiento está relacionada con mejores resultados en el manejo de la diabetes^{12,13}

En personas con DM2 el riesgo de un evento severo de hipoglucemia disminuyó hasta:

-46%
(TIR >70% vs. ≤50%)^{‡‡}

La disminución de la variabilidad glucémica^{‡‡} se asoció con una mayor satisfacción y percepción de salud en el paciente¹⁴



La ADA y el Consenso internacional sobre el TIR recomiendan **reducir la variabilidad glucémica** como un aspecto clave del control **efectivo de la diabetes en personas con DM1 y DM2**^{3,6}

Optimizar la HbA_{1c} a <7,0 %^{4,5} y reducir la variabilidad glucémica (%CV ≤36 %, TIR > 70 %)^{3,4,6} logra alcanzar mejores resultados en los pacientes^{3,5,10,11,14}

Notas al pie:

*Perfiles glucémicos de 15 días en dos pacientes con HbA_{1c} idéntica de 8,0 % pero con grados distintos de VG. La VG alta en el paciente 1 se reflejó en numerosos episodios de hipo e hiperglucemia, mientras que la VG baja en el paciente 2 no reflejó dichos episodios.¹

**Se recomienda que la mayoría de las personas adultas pasen <1 hora al día con glucemia <70 mg/dL (<3,9 mmol/L); <15 minutos al día con glucemia <54 mg/dL (<3,0 mmol/L); <1 hora y 12 minutos al día con glucemia >250 mg/dL (>13,9 mmol/L); y <6 horas al día con glucemia >180 mg/dL (>10,0 mmol/L), aunque los objetivos basados en MCG varían en función de las poblaciones de diabetes. En personas con DM1 <25 años, si el objetivo de HbA_{1c} es del 7,5 %, entonces el objetivo del TIR debe establecerse en aproximadamente el 60 %. En pacientes mayores o con alto riesgo, el objetivo del TIR es del 50 %, aunque se recomienda tomar decisiones de forma individualizada. No se dispone de datos suficientes que permitan recomendar objetivos en mujeres embarazadas.^{2,3}

†De los 376 pacientes que participaron en el estudio, 122 tenían DM1 y 254 DM2. Las 122 personas con DM1 y 79 personas con DM2 estaban recibiendo tratamiento con insulina. Los participantes se sometieron a MCG en el Hospital Universitario de Montpellier entre 2003 y 2012.⁷

‡Un análisis independiente post hoc en el que se usó el conjunto de datos DCCT para evaluar la asociación del TIR de 70-180 mg/dL (3,9-10 mmol/L) con el desarrollo o progresión de retinopatía y microalbuminuria para validar el TIR como métrica. Los criterios para el resultado de la retinopatía se cumplieron en 271 de una población total de 1440 (19 %) y en 116 de un total de 1283 (9 %) para el resultado de microalbuminuria. El TIR medio para perfiles de 7 puntos en 1440 personas fue 41 ± 16 %.³

§HR ajustado [IC del 95 %] para la retinopatía: 1,64 [1,51 a 1,78]; HR ajustado [IC del 95 %] para microalbuminuria: 1,40 [1,25 a 1,56]. A partir de modelos discretos de regresión de riesgos proporcionales de Cox utilizando una verificación que depende de la hora del día de cada métrica de glucosa estratificada por el nivel de retinopatía EIDRS al inicio del estudio y ajustada para la exposición glucémica pre-DCCT representada por la duración preexistente de la diabetes por separado para las cohortes primaria y secundaria; p < 0,001.⁵

¶Datos de un estudio de cohortes observacional prospectivo que evaluó la asociación del TIR de 70-180 mg/dL (3,9-10 mmol/L) con los resultados de la diabetes microvascular, incluida la neuropatía periférica; 62 de 105 participantes con una puntuación total en el cuestionario MNSI. Se identificó una neuropatía periférica distal en 22, incluidos 51 con ERC y 11 controles. Los pacientes con ERC se definieron por tener una VFGe <60 ml/min/1,73 m².⁹

¶¶Odds ratio [IC del 95 %]: 1,25 (1,02 a 1,52). Ajustado por edad, sexo y raza.⁹

#Un estudio de cohortes prospectivo (N = 6225) que evalúa la relación entre el TIR de 70-180 mg/dL (3,9-10 mmol/L) con mortalidad por cualquier causa y cardiovascular, con el objetivo de validar el TIR como marcador sustituto de resultados clínicos de cualquier largo plazo. HR ajustado [IC del 95 %] para la mortalidad por cualquier causa: 1,08 (1,05 a 1,11); HR ajustado [IC del 95 %] para la mortalidad CV: 1,05 (1,00 a 1,11). Modelo de regresión de Cox dependiente del tiempo utilizando spline cúbico restringido. Ajustado por edad, sexo, tabaquismo, duración de la diabetes, IMC, presión arterial sistólica, triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL, antecedentes de cáncer, antecedentes de ECV y uso de antihipertensivos, aspirina y estatinas.¹⁰

††Estudio post hoc usando datos del estudio DEVOTE de 5644 personas con DM2 que tienen un perfil glucémico de 8 puntos. Se derivó el TIR individual como la proporción del perfil glucémico de 8 puntos dentro del rango (TIR derivado). Se utilizó un modelo de Cox para estimar la asociación entre el TIR derivado y el tiempo hasta el primer MACE,

episodio de hipoglucemia grave y acontecimiento microvascular (retinopatía y ERC). HR [IC del 95 %] para MACE: 0,69 [0,52 a 0,91] para TIR >70 % vs. TIR ≤50 %; 0,91 [0,66 a 1,24] para TIR >70 % vs. TIR >50 - ≤70 % (asociación global p < 0,01). HR [IC del 95 %] para acontecimiento microvascular: 0,60 [0,43 a 0,85] para TIR >70 % vs. TIR >50 %; 0,73 [0,49 a 1,09] para TIR >70 % vs. TIR >50 - ≤70 % (asociación general p < 0,019). Los Hazard ratios fueron consistentes cuando los análisis se ajustaron para las características basales.¹¹

‡‡TIR >70 % vs. ≤50 %, CRI [IC del 95 %] vs. TIR ≤50 % para el tiempo hasta la primera hipoglucemia grave: 0,54 [0,40 a 0,73].¹¹

‡‡‡Incluida la glucemia media intra-día, la variabilidad glucémica y los niveles de glucosa después de las comidas y durante la noche. Basado en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, con grupos cruzados en el que participaron adultos con DM1 (n = 82) y DM2 (n = 306). Los participantes recibieron un régimen de bolo basal de insulina glargina más insulina glulisina antes de las comidas (n = 192) o insulina análoga premezclada (n = 196). Más tarde, los participantes pasaron a recibir el otro tratamiento a las 12 semanas y continuaron durante otras 12 semanas.¹⁴

Abreviaturas:

% CV, coeficiente de variación porcentual; ADA, Asociación Americana de Diabetes; IMC, índice de masa corporal; MCG, medición continua de la glucemia; IC, intervalo de confianza; ERC, enfermedad renal crónica; CV, cardiovascular; ECV, enfermedad cardiovascular; DCCT, Ensayo sobre el control y complicaciones de la diabetes; EASD, Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes; VFGe, velocidad de filtración glomerular estimada; EIDRS, Estudio de tratamiento temprano de la retinopatía diabética; VG, variabilidad glucémica; HDL, lipoproteína de alta densidad; HR: tasa de riesgos instantáneos; LDL, lipoproteína de baja densidad; MACE, eventos adversos cardiovasculares mayores; MNSI, Instrumento de detección de neuropatía de Michigan; DE, desviación estándar; DM1, diabetes mellitus tipo 1; DM2, diabetes mellitus tipo 2; TIR, tiempo en rango

Bibliografía:

- Kovatchev B and Cobelli C. Diabetes Care. 2016;39:502-10.
- Battelino T, et al. Diabetes Care. 2019;42:1593-603.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes care 2022 Vol 45, Suppl 1
- Danne T, et al. Diabetes Care. 2017;40:1631-40.
- Beck RW, et al. Diabetes Care. 2017;40:400-5.
- Monnier L, et al. Diabetes & Metabolism. 2018;44:313-9.
- Monnier L, et al. Diabetes Care. 2017;40:832-33.
- Agiostratidou G, et al. Diabetes Care. 2017;40:1622-30.
- Mayeda L, et al. BMJ Open Diab Res Care. 2020;8:e000991.
- Lu J, et al. Diabetes Care. 2020;doi:10.2337/dc20-1862 [Online ahead of print].
- Bergstral RM, et al. Presented at the American Diabetes Association, 80th Scientific Sessions; June 12-16, 2020. 21-LB.
- Dex T, et al. Presented at the 53rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes; September 11-15, 2017. 801.
- Rodbard HW, et al. Diabetes Care. 2017;40:171-80.
- Testa J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:3504-14.