



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Título:

**EVALUACIÓN DE LA VARIABILIDAD GLUCÉMICA EN PACIENTES
CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 CON HEMOGLOBINA
GLUCOSILADA <7% Y ENTRE 7-8% Y LOS FACTORES DE RIESGO
ASOCIADOS**

TESIS QUE PRESENTA

DRA. TANIA SOFÍA MENA URETA
RESIDENTE DE ENDOCRINOLOGÍA

PARA OBTENER EL GRADO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

TUTOR PRINCIPAL:

M. en C. ALDO FERREIRA HERMOSILLO

CO-TUTOR:

M. en C. CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA



Servicio de Endocrinología y Unidad de Investigación en Endocrinología
Experimental

Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



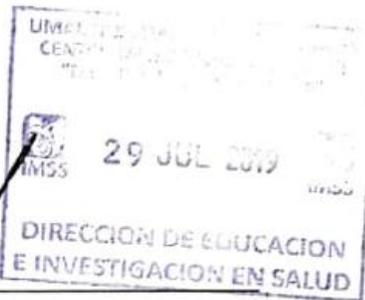
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**EVALUACIÓN DE LA VARIABILIDAD GLUCÉMICA EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 1 CON HEMOGLOBINA GLUCOSILADA <7% Y
ENTRE 7-8% Y LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS**



DOCTORA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
ENDOCRINOLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



M. en C. ALDO FERREIRA HERMOSILLO

INVESTIGADOR ASOCIADO, UIM EN ENDOCRINOLOGÍA EXPERIMENTAL Y
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Miércoles, 20 de marzo de 2019

M.C. ALDO FERREIRA HERMOSILLO

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Evaluación de la variabilidad glucémica en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 con hemoglobina glucosilada <7% y entre 7-8% y los factores de riesgo asociados** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2019-3601-035

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas Garza
Dr. Carlos Fredy Cuevas Garza
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

TABLA DE CONTENIDO

Resumen	5
Marco teórico	8
Definición	8
Epidemiología	8
Diagnóstico	9
Monitorización	13
Variabilidad glucémica	15
Complicaciones macro y micro vasculares	28
Planteamiento del problema	33
Justificación	33
Pregunta de investigación	34
Hipótesis de investigación	34
Objetivos	35
Material y métodos	35
Criterios de inclusión/exclusión	37
Descripción de variables	38
Análisis estadístico	40
Aspectos éticos	40
Resultados	42
Discusión	50
Conclusiones	54
Bibliografía	55

RESUMEN

Introducción: La diabetes es una de las enfermedades no transmisibles (ENT) más comunes, considerada la cuarta o quinta causa de muerte en la mayoría de los países de altos ingresos. En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 se encontró que la prevalencia de diabetes en México es 9.4%. La diabetes mellitus tipo 1 (DM1), representa el 15-20% de todos los casos de diabetes, y es un trastorno autoinmune que produce deficiencia absoluta de insulina.

El control estricto de glucosa en pacientes con DM1, reduce la aparición y progresión de enfermedades micro y macrovasculares, aunque con aumento en la frecuencia de hipoglucemia. Sin embargo pacientes dentro de metas establecidas muestran complicaciones de la enfermedad. La aparición de estas se atribuye por diversos estudios a la hiperglucemia y la disglucemia (picos y nadires). La variabilidad glucémica (VG) comprende las excursiones glucémicas intradiarias, incluidos los episodios de hiperglucemia e hipoglucemia, así como las fluctuaciones de la glucosa sanguínea que ocurren al mismo tiempo en días diferentes.

Objetivo: Determinar los índices de VG en pacientes con DM1 con HbA1c <7% en comparación con pacientes con HbA1c entre 7 y 8%. Como objetivos secundarios: determinar la correlación entre VG con complicaciones micro vasculares: retinopatía, neuropatía diabética; así como con perfil de lípidos en pacientes con DM1; y establecer los factores asociados a dicha variabilidad.

Pacientes y métodos: se incluyeron pacientes con DM1 de la clínica de diabetes tipo 1 del Hospital de Especialidades de CMN SXXI. Se dividieron en 2 grupos de acuerdo a la HbA1c: 10 pacientes con HbA1c <7%, y 10 pacientes con HbA1c entre 7 y 8%. Se obtuvieron los datos clínicos y bioquímicos del expediente clínico: duración de la enfermedad, tratamiento, antecedente de complicaciones micro vasculares, peso, talla, IMC, perfil de lípidos, proteinuria. Se colocó un dispositivo de monitoreo continuo de glucosa (iPro2), por 4 días. Se calcularon los índices de VG, y posteriormente se hizo una correlación con HbA1c, complicaciones microvasculares, perfil de lípidos y factores asociados.

Análisis estadístico: Para las asociaciones entre las variables cualitativas se utilizó prueba de chi cuadrada y para las variables cuantitativas se utilizó U de Man Whitney o prueba de t dependiendo de su distribución. Para establecer correlaciones entre variables cuantitativas se utilizó prueba de Pearson o Spearman. Se utilizó una $p < 0.05$ para establecer significancia estadística.

Resultados: Se incluyeron 20 pacientes en el estudio, 12 (60%) correspondieron al sexo femenino, con mediana de edad de 34 años (22-46 años), IMC de 24.5 kg/m² (21.6 - 29.9 kg/m²) y duración de DM1 de 16 años (4-30 años). Se obtuvo un promedio de glucosa de 140 mg/dL (116 mg/dL - 152 mg/dL), DE de 55 mg/dL (40 mg/dL - 66 mg/dL), y una mediana del coeficiente de variación de 38% (28% - 46%). El

tiempo en rango objetivo (70-150 mg/dL) fue del 50% (40% - 63%) y el tiempo en hipoglucemia del 8%. Los pacientes con HbA1c <7% tienen un promedio de glucosa menor [129 mg/dL (94 mg/dL – 146 mg/dL) vs. 146 mg/dL (133 mg/dL – 172 mg/dL)], tiempo en rango mayor [61% (50% - 87%) vs. 42% (32% - 51%)] y un AUC hacia la alta menor [3.85 (0.15 - 22.8) vs. 25.3 (13.5 - 43.7)]. Una concentración de HbA1c ≥7% se asocia de forma significativa con promedios y DE más altos de glucosa antes y después de la comida. Así mismo estos pacientes presentan un menor tiempo en rango en la pre (p=0.016) y poscomida (p=0.005), y mayor tiempo por encima del rango en la pre (p=0.005) y poscomida (p=0.012). Se observó que los pacientes con CoV ≥36% presentan de forma significativa una DE más amplia [63 mg/dL (54 mg/dL - 81 mg/dL) vs. 39 mg/dL (20 mg/dL - 51 mg/dL)], tiempo en rango menor [42% (36% - 51%) vs. 58% (49% - 90%)], así como mayor tiempo en hipoglucemia [18% (10%-21%) vs. 3% (1% - 4%)] y excursiones bajas.

Conclusiones: La mayor VG (CoV >36%) se asocia con un tiempo en rango menor, mayor tiempo en hipoglucemia y mayor excursiones bajas. La HbA1c es un parámetro de utilidad para el seguimiento en pacientes con DM1, y está en relación al promedio de glucosa, tiempo en rango y AUC hacia el alta; y no es un buen predictor de hipoglucemia. Se deben medir los parámetros de VG como complemento de la HbA1c, para evaluar la probabilidad de hipoglucemia y la variación inter día.

Palabras claves: diabetes mellitus tipo 1, variabilidad glucémica, coeficiente de variación, monitoreo continuo de glucosa.

HOJA DE DATOS

Alumno: Tania Sofía Mena Ureta

Universidad Nacional Autónoma de México. No. de cuenta: 516711047
Médico Residente de la Especialidad de Endocrinología.
Servicio de Endocrinología. Hospital de Especialidades, CMN SXXI, IMSS.
Tel: 56276900 Ext 21551.
Celular: 55 51674788
E-mail: pochi_2803@hotmail.com

Tutor principal: Dr. Aldo Ferreira Hermosillo

Especialista en Endocrinología
Maestro en Ciencias Médicas, UNAM.
Investigador asociado, UIM en Endocrinología Experimental y Servicio de Endocrinología
Hospital de Especialidades, CMN S.XXI, IMSS.
Tel: 56276900 Ext 21551.
E-mail: aldo.nagisa@gmail.com

Cotutor: Dra. Claudia Ramírez Rentería.

Especialista en Endocrinología
Maestra en Ciencias Médicas, UNAM.
Investigador asociado, UIM en Endocrinología Experimental y Servicio de Endocrinología
Hospital de Especialidades, CMN S.XXI, IMSS.
Tel: 56276900 Ext 21551.
E-mail: clau.r2000@gmail.com

Datos de la tesis:

Título: EVALUACIÓN DE LA VARIABILIDAD GLUCÉMICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 CON HEMOGLOBINA GLUCOSILADA <7% Y ENTRE 7-8% Y LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Número de páginas: 62.
Año: 2019.
Número de registro: R-2019-3601-035.

MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica caracterizada por un déficit absoluto o relativo de la secreción de insulina por el páncreas que desencadena hiperglucemia de forma crónica, conllevando al aumento de complicaciones macrovasculares y microvasculares, así como al aumento de la morbi-mortalidad. ⁽¹⁾

La Asociación Americana de Diabetes (ADA), clasifica a la diabetes en 4 tipos de acuerdo a la etiología de la misma:

- Diabetes tipo 1 (DM1) caracterizada por la destrucción autoinmune de las células β , generando una deficiencia absoluta de insulina.
- Diabetes tipo 2 (DM2) caracterizada por una pérdida progresiva de secreción de insulina de células β como consecuencia de la resistencia a la insulina.
- Diabetes mellitus gestacional (DMG), diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo.
- Otros tipos específicos de diabetes debido a otras causas, las cuales incluyen: diabetes monogénica (diabetes neonatal y diabetes de aparición juvenil [MODY]), enfermedades del páncreas exocrino (fibrosis quística y pancreatitis) e inducida por fármacos o productos químicos (glucocorticoides, tratamiento del VIH/SIDA o después del trasplante de órganos). ⁽¹⁾

EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo a los datos en 2017 de la Federación Internacional de Diabetes (FID), la prevalencia de diabetes en población adulta se estima en el 8.8%. El 80% corresponde a pacientes con DM2, y alrededor del 10-15% tienen DM1. La FID estima que hasta 212.4 millones de personas

en todo el mundo, o cerca de la mitad de todas las personas con diabetes desconocen su enfermedad. ^(2,3)

La DM1 es la forma más común de diabetes en niños menores de 15 años de edad, y más de un millón de niños tienen esta enfermedad de los cuales se estima que el 28% vive en Europa y el 21% en América del Norte y el Caribe. La incidencia se estima en 136.000 niños cada año y esta varía notablemente entre países. ^(3,4) En México, de acuerdo al registro del Instituto Mexicano del Seguro Social, el número de casos nuevos con DM1 aumentó de 3.4 a 6.2 por 100.000 en pacientes menores de 19 años desde el año 2000 al 2010. En 2010, se registraron 698 casos en una muestra de 11.284.768 personas.

DIAGNÓSTICO

Las herramientas para hacer el diagnóstico de diabetes mellitus son: glucosa sérica en ayuno (GSA), test de tolerancia oral a la glucosa con 75 gr de glucosa (TTOG), hemoglobina glucosilada (HbA1c). De acuerdo a la ADA 2019, los criterios diagnósticos son los siguientes, los cuales deben repetirse para realizar el diagnóstico.

- GSA \geq 126 mg/dL.
- Glucosa 2-h \geq 200 mg/dL durante TTOG.
- Hemoglobina glucosilada (HbA1c) \geq 6.5%.
- Síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hipoglucémica, glucosa plasmática aleatoria \geq 200 mg/dL.

GLUCOSA EN AYUNO Y GLUCOSA POST PRANDIAL

La GSA solo se correlaciona modestamente con los índices de hiperglucemia y predice pobremente la HbA1c y glucosa sérica postprandial (GSPP); sin embargo, contribuye a la

hiperglucemia global predominantemente a concentraciones más altas de HbA1c (>7.6%) pero puede subestimar progresivamente la HbA1c y la glucosa sanguínea media (GSM) a concentraciones de glucosa más altas. ^(5,6)

La GSPP generalmente se mide de 1 a 2 horas después de la comida, lo que se aproxima al tiempo para alcanzar la concentración máxima de glucosa en individuos con diabetes. La hiperglucemia postprandial y las excursiones agudas de glucosa preceden la progresión a diabetes clínica e hiperglucemia en ayunas; y es el resultado de la disminución de la función de las células β , deficiencia de insulina, producción de glucosa hepática y de la disminución de la captación periférica de glucosa. ^(5,8)

El estudio DECODE destacó las limitaciones del uso exclusivo de la GSA para identificar la intolerancia a la glucosa y mostró que la glucosa post TTOG, se asoció con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular o por todas las causas. Por lo tanto, el tratamiento de la diabetes basado únicamente en GSA no identifica a las personas con mayor riesgo de mortalidad asociada a la hiperglucemia postprandial. ⁽⁷⁾

Los mecanismos que podrían estar involucrados en la acción pro-aterogénica de GSPP son ^(9,10):

- Sensibilidad a la insulina reducida en tejidos periféricos.
- Aumento postprandial de los triglicéridos séricos.
- Sensibilidad periférica a la insulina reducida.

En pacientes con DM2 con HbA1c <7.3%, la GSPP contribuye en el 70-80% a la hiperglucemia diurna, lo que sugiere que la GSPP puede proporcionar un mejor indicador del control glucémico en pacientes. Los regímenes de insulina que logran un mejor control de GSPP también se han

asociado con una HbA1c menor, mejor función miocárdica y vascular, reducción de las anomalías de la perfusión miocárdica, mejor función endotelial, retraso en el inicio y progresión de la retinopatía diabética, nefropatía y neuropatía; y reducción de la mortalidad por todas las causas en los pacientes con diabetes después de un infarto agudo de miocardio. ^(6,11)

En un metanálisis de estudios prospectivos se observó que las concentraciones elevadas de GSPP en individuos sanos sin diabetes aumentó significativamente el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) en un 27%; otros estudios han concluido que la GSPP elevada es un predictor independiente y un factor de riesgo para la ECV y la mortalidad por todas las causas, aumentando el riesgo de 1.2 a 3.5 veces. ⁽¹²⁾

El estudio HEART2D asignó al azar a pacientes con DM2 que recientemente habían tenido infarto de miocardio para recibir terapia con insulina prandial o basal con el fin de evaluar el efecto sobre los eventos cardiovasculares (CV). No hubo diferencia en los eventos CV entre las dos estrategias de tratamiento; un análisis post-hoc del mismo estudio mostró una reducción significativa de los eventos CV en los sujetos mayores de 65 años tratados con estrategia prandial en comparación con los tratados con la estrategia basal.

En el estudio para prevenir la diabetes mellitus no insulino dependiente (STOP-NIDDM), el tratamiento con acarbosa redujo la incidencia de DM2 en pacientes con intolerancia a la glucosa, y se redujo la ECV; lo que sugiere la importancia de la reducción en la excursión postprandial para prevenir la ECV. ⁽¹³⁾ Esposito et al. informó en un estudio realizado con 644 pacientes con DM2, que el incremento en el pico de glucosa postprandial que se produce principalmente dentro de 1 h después de una comida se relaciona con el grosor de la íntima media de la carótida. ⁽¹⁴⁾

HEMOGLOBINA GLUCOSILADA (HbA1c)

La HbA1c refleja el control de la glucosa a largo plazo al identificar estados de hiperglucemia sostenida en los 2-3 meses anteriores, correspondientes a la vida media de los eritrocitos. ^(5,15)

Se considera el estándar de oro para evaluar el control de la glucosa en sangre y tiene una asociación bien establecida con el riesgo de complicaciones de la diabetes. Sin embargo, por sí sola no explica completamente el inicio y la progresión de las complicaciones de la diabetes, y no proporciona una determinación de la variabilidad glucémica. Además la HbA1c puede tener alteraciones en resultados en ciertas condiciones como: anemia por cualquier causa, transfusión sanguínea reciente, uso de eritropoyetina, enfermedad renal terminal y embarazo; y se requiere del uso de métodos de determinación estandarizados y certificados por el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP).

La ADA recomienda la determinación de HbA1c como parte de la evaluación inicial y de forma continua en el seguimiento, cada 3 meses hasta alcanzar metas de tratamiento, cada 6 meses una vez que las metas de tratamiento estén alcanzadas, cada 3 meses si se otorga manejo intensivo o se encuentra inestable.⁽¹⁾

Durante una mediana de 10 años de seguimiento, los datos del UKPDS demostraron una reducción del 21% en el riesgo de muertes relacionadas con la diabetes, 14% de reducción del riesgo de infarto de miocardio y un 37% de reducción del riesgo de complicaciones microvasculares por cada 1% de reducción absoluta en HbA1c en pacientes con DM2 recientemente diagnosticados. ^(16,17)

MONITORIZACIÓN

Para el seguimiento de los pacientes con DM, se cuenta con el automonitoreo de glucosa (AMG), el cual permite a los pacientes evaluar su respuesta individual a la terapia.

Los regímenes de insulina intensivos (insulina de dosis múltiple o terapia con bomba de insulina) deben realizar AMG de acuerdo a la ADA 2019: ⁽¹⁾

- Preprandial.
- A la hora de acostarse.
- Ocasionalmente postprandial.
- Antes del ejercicio.
- Sospecha una concentración baja de glucosa en la sangre.
- Antes de tareas críticas.

Para muchos pacientes, esto requerirá pruebas 6-10 (o más) veces al día, aunque las necesidades individuales pueden variar.

Los beneficios de AMG incluyen:

- Prevención, detección y tratamiento de la hipoglucemia.
- Evaluación de tratamientos farmacológicos.
- Sensibilizar al paciente sobre el impacto de la nutrición, la actividad física y la terapia con medicamentos.
- Mejorar el cumplimiento.

MONITOREO CONTINUO DE GLUCOSA

El desarrollo de sistemas de monitoreo continuo de glucosa (MCG), los cuales miden continuamente las concentraciones de glucosa intersticial subcutánea en intervalos de 5 minutos, 24 horas al día, 7 días a la semana; permite que se generen series de glucosa diurnas

detalladas en condiciones normales. Por lo tanto, proporcionan información sobre la velocidad, dirección y magnitud de las excursiones y oscilaciones de glucosa, las cuales se pueden cuantificar matemáticamente a través del cálculo de los parámetros de variabilidad glucémica (VG). Esta mayor precisión de MCG en comparación con AMG brinda la oportunidad la reducción de HbA1c, la mejora del control de la glucemia sin aumentar el riesgo de hipoglucemia, la reducción de VG y mejora de la calidad de vida de los pacientes con diabetes. El uso de MCG se ha asociado con la mejoría en el control de la glucosa en pacientes con DM1 y DM2 no controlados, y se ha mantenido durante hasta 24 semanas de uso del dispositivo. (18,19)

Se recomienda MCG para pacientes con ⁽¹⁸⁾:

- DM1 que no cumple con los objetivos de hemoglobina glucosilada.
- Episodios de hipoglucemia, desconocimiento de la hipoglucemia, o evitar la hipoglucemia.
- Durante el embarazo y DM1 o DM2.
- Diabetes lábil.

Fiallo-Scharer et al, en un estudio de 161 niños y adolescentes con DM1, donde se usó MCG y AMG con ocho mediciones al día cada uno por 3 días; demostraron que ambos métodos proporcionaron similares perfiles de glucosa y HbA1c. El MCG realizó una mejor detección de los picos postprandiales, pero puede sobreestimar la frecuencia hipoglucemia, especialmente durante la noche. Esto sugiere que las mediciones de glucosa en sangre pueden no reflejar los picos de GSPP reales y no pueden cuantificar la duración de los picos de glucosa. Por lo tanto, es probable que el MCG proporcione una medida más confiable de los índices GSPP y VG. ⁽⁵⁸⁾

Se han evaluado los efectos del MCG sobre la hipoglucemia nocturna y diurna, y VG en pacientes con DM1 tratadas con múltiples inyecciones diarias de insulina. En el tiempo con

hipoglucemia nocturna, las concentraciones de glucosa <70 mg/dL se redujeron en un 48% y la glucosa <54 mg/dL en un 65%, mientras que para la hipoglucemia diurna se redujo en un 40% y 54%, respectivamente. El uso del MCG mejoró la confianza relacionada con la hipoglucemia en situaciones sociales y la confianza en evitar más ampliamente problemas serios debido a la hipoglucemia. En lo que respecta a la VG, el CoV, DE y el MAGE fueron menores durante la MCG tanto en el período nocturno como en períodos diurnos. ⁽²⁰⁾

En pacientes con DM1 bien controlados, el uso de MCG redujo el tiempo en la hipoglucemia en un 38% a los 6 meses. En pacientes menores de 65 años con DM2, el MCG disminuye la HbA1c, y el tiempo en hipoglucemia en 43%, 53% y 64% en rangos de <70mg/dL, <55 mg/dL y <45 mg/dL, respectivamente. Las hipoglucemias nocturnas y diurnas disminuyeron en un 54%. ⁽²¹⁾

VARIABILIDAD GLUCÉMICA (VG)

La VG representa las oscilaciones en las concentraciones de glucosa sérica; definida por la amplitud, frecuencia y duración de las mismas. Comprende fluctuaciones en glucemia en ayunas, picos de glucemia postprandial, variabilidad de la HbA1c a lo largo del tiempo y episodios de hipoglucemia. Finalmente se evalúa las excursiones glucémicas que ocurren a lo largo del día (intra-diarias) y en diferentes días (inter-diarias). ^(8,22)

Los cambios en la glucemia son regulados fisiológicamente por el ritmo circadiano de las hormonas involucradas en el control del metabolismo de la glucosa y en la homeostasis energética en los tejidos periféricos. Se ha observado VG en personas con tolerancia normal a la glucosa, sin embargo aumenta en personas con diabetes, glucosa alterada en ayunas (GAA) y tolerancia a la glucosa alterada (TGA). Algunos pacientes presentan mayor VG y marcadas

diferencias en la frecuencia y magnitud de las fluctuaciones de glucosa con concentraciones de HbA1c casi idénticos a pacientes con diabetes mellitus relativamente controlada. ⁽²³⁾

MEDICIÓN DE VG

La VG se evalúa mediante las concentraciones de glucosa sérica obtenidos con AMG o MCG. La monitorización frecuente de la glucemia es esencial para evaluar la terapia de la diabetes con insulina, para reducir la HbA1c y el riesgo de hipoglucemia. ^(6,15)

- **Desviación estándar de la glucosa sérica (DE)**

Mide la variación o dispersión del valor promedio de glucosa sérica, sin considerar el número de oscilaciones glucémicas tantos picos y nadires que ocurren entre lecturas. La variación inter día también se puede calcular por DE de las concentraciones de glucosa en ayunas y es una medida de la variabilidad de la glucosa a largo plazo. ^(24,25)

Representa un parámetro objetivo de las variaciones intra e inter diarias y se considera útil para optimizar el control de la diabetes. Se puede utilizar tanto AMG como MCG. Tiene como desventajas que su uso implica que las medidas de glucosa se distribuyen normalmente, que no es el caso generalmente; y no considera el número de oscilaciones glucémicas diarias.

Con una relación de 3 y la glucosa media <120 mg/dL, se presenta de forma más frecuente hipoglucemia, mientras que con hiperglucemia el control general es deficiente. ^(5,22)

$$\sqrt{\frac{\sum(x_i - \bar{x})^2}{k-1}}$$

x_i , lectura de glucosa

\bar{x} , media de glucosa

k , número de observaciones

DE adecuado:

DM1= media de glucosa en sangre /2

DM2= media de glucosa en sangre /3

- **Coeficiente de variación de la glucosa sérica (CoV)**

Representa una medida de dispersión normalizada, y describe la propagación de las concentraciones de glucosa en sangre que es independiente de su unidad de medida. Es decir, la relación entre DE y el valor absoluto de la media aritmética de la glucemia o índice J. Se considera una medida de variación intra diaria, y se necesita AMG o MCG para su cálculo. ^(11,22)

Si se presenta un CoV alto, el riesgo de hipoglucemia será alto. En contraste, si tanto la media de glucosa como la DE son altas pero con CoV bajo, el riesgo de hipoglucemia será relativamente bajo. La frecuencia de hipoglucemia aumenta exponencialmente al aumentar la VG (% CoV). Así mismo, una media de glucosa alta generará una alta frecuencia de hiperglucemia que no se correlaciona a la magnitud de la DE. Una media de glucosa menor podría generar un alto riesgo de hiperglucemia si la DE es amplia, pero no si la DE es pequeña.

^(24,26)

$$\frac{SD}{\bar{x}}$$

SD: desviación estándar

\bar{x} , media de glucosa

Se recomienda el uso del porcentaje del CoV para el cálculo de la VG en el día, se ha establecido que el valor de corte de 36% es el umbral más apropiado que separa el control glucémico estable del lábil. ⁽²⁵⁾

- **Amplitud media de las excursiones glucémicas (MAGE)**

Mide la amplitud promedio de las excursiones de glucosa tanto de picos y nadires que son mayores a 1 DE. Se diseñó para las excursiones de glucosa relacionadas con las comidas; las investigaciones llevadas a cabo en voluntarios sanos descubrieron que las excursiones mayores de 1 DE se relacionaban consistentemente con las comidas. ⁽⁵⁾

Representa una medida de variación intra diaria y se necesita MCG para su cálculo. Se considera como desventaja que no proporciona una diferencia entre la magnitud de las oscilaciones de glucosa, excluye fluctuaciones menores de 1 DE y depende de la frecuencia de medición de la glucosa. ⁽²²⁾

$$\frac{\sum \lambda}{n}$$

λ , magnitud de cada excursión de glucosa en sangre de pico a nadir (o nadir a pico)

n , número de observaciones válidas

v , 1 SD de glucosa media para un período de 24 horas

- **Rango objetivo y tiempo en rango**

El rango objetivo y el tiempo en rango se pueden expresar como porcentaje de lecturas de glucosa o en las horas por día. Se ha propuesto un rango objetivo de 70-180 mg/dL y se considera que si el 50% de las lecturas AMG están en dicho rango, la HbA1 estimada sería de alrededor del 7%. ⁽²⁵⁾

- **Media de las diferencias diarias de glucosa sérica (MODD)**

Representa la media de la diferencia absoluta entre los valores de glucosa medidas al mismo tiempo en días consecutivos. Refleja la consistencia y estabilidad del día a día de los patrones de glucosa; puede estar influenciado por los diferentes patrones de estilo de vida diario, tanto

las horas de comida irregulares y los hábitos alimenticios. Se considera una medida de variación inter diaria y se requiere de MCG o AMG para su cálculo. ⁽²⁷⁾

$$\frac{\sum_{t=t_1}^{t_2} |GR_t - GR_{t-1440}|}{k^*}$$

k^* , número de observaciones donde hay una observación de 24 horas

$GR_t - GR_{t-1440}$ = diferencia entre las lecturas de glucosa en el momento t y 24 hrs

Este índice es uno de los más apropiados para evaluar la variabilidad de glucosa inter días porque integra tanto la amplitud como las dimensiones temporales de la VG. Se ha determinado el valor de corte de MODD, de 60 mg/dL que separa el control glucémico estable del inestable.

⁽⁵⁾

- **Área bajo la curva (AUC)**

Calcula la exposición acumulativa de 24 horas a las concentraciones de glucosa, utilizando la regla trapezoidal, que proporciona un indicador de la glucemia general. La respuesta de glucosa postprandial puede ser determinada por el AUC durante cuatro horas después del comienzo de cada comida, sin embargo, puede no ser lo suficientemente sensible como para detectar fluctuaciones reales de glucosa. ⁽²⁴⁾

- **Índice de glucosa sérica bajo (LBGI) e índice de glucosa sérica alto (HBGI)**

Representan la frecuencia y el grado de las mediciones de glucosa sérica baja y alta, respectivamente. Los valores más altos de LBGI y HBGI indican hipo e hiperglucemia más frecuente o más extrema, respectivamente. ⁽⁶⁾

Miden la variabilidad relativa en un período de tiempo largo específico y se requiere de MCG o AMG para su cálculo.

$$LBGI = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n rl(BG_i)$$

$$HBGI = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n rh(BG_i)$$

n = número total de lecturas

rl = valor de riesgo asociado a un evento de hipo

rh = valor de riesgo asociado a un evento de hiper

x = transformación no lineal de las mediciones de glucosa

- **Índice de riesgo de glucosa en sangre (BGRI)**

Se calcula con la suma LBGI + HBGI y es un indicador del riesgo de experimentar concentraciones glucémicas extremas. ⁽²²⁾

- **Rango intercuartilico (RIC)**

Es la diferencia entre los percentiles 75 y 25 de las concentraciones de glucosa y ese 50% de las concentraciones de glucosa es el RIC. Tiene la ventaja de ser fácilmente reconocible y no depender de la suposición de una distribución normal. Permite una fácil identificación de la hora del día o la relación con una comida o medicamento. ⁽²⁵⁾

- **Otros**

- 1.5-anhidroglucitol (1.5-AG)**

Es un monosacárido, representa la forma 1-desoxi de la glucosa y refleja el control de la glucosa en las 48 horas a 2 semanas previas. Es marcador de hiperglucemia postprandial y se ha estudiado como medida de VG. En condiciones normales, se excreta en la orina, se reabsorbe

completamente por los túbulos renales. Por lo tanto, cuando aumenta la concentración de glucosa y la glucosuria, la concentración sérica de 1.5-AG sérico es menor debido a la inhibición competitiva de la reabsorción tubular renal por la glucosa. Por lo tanto, una concentración sérica inferior de 1.5-AG refleja una mayor excursión glucémica, que generalmente ocurre después de las comidas. ⁽²⁴⁾

Es útil cuando se evalúan las excursiones hiperglucemias postprandiales con HbA1c por debajo de 8%, ya que en la hiperglucemia marcada, las concentraciones de 1.5 AG se vuelven demasiado bajos para utilizarse como marcador de VG. ⁽⁹⁾

Albúmina glicada (GA)

La albumina es glicada más fácilmente que la hemoglobina y refleja la concentración de glucosa plasmática de los últimos 2 meses. Es un marcador de VG y refleja de forma más sensible las excursiones glucémicas y la hiperglucemia postprandial en comparación con la HbA1c; sin embargo, estudios demuestran una poca correlación con la concentración de glucosa plasmática en ayuno, lo que indica que la GA mide la excursión de glucosa postprandial independientemente de la concentración de glucosa en ayuno. ⁽²⁹⁾

Las proteínas glicadas pueden modificarse ante la presencia de enfermedades hepáticas como cirrosis; donde presentan concentraciones más altas en relación con las concentraciones de glucosa sérica. Por lo contrario, el valor de GA es inferior en relación con las concentraciones de glucosa séricas en pacientes fumadores, con hiperuricemia, hipertrigliceridemia e hígado graso no alcohólico. ⁽²⁴⁾

EVALUACIÓN

Con base en los datos obtenidos en estudios previos y la asociación de la VG con complicaciones macro y microvasculares; se considera monitorización de VG en pacientes con:

1. Riesgo de hipoglucemia

Dado que la hipoglucemia se ha asociado a la aparición de ECV mediante la inducción de inflamación, alteraciones coagulación sanguínea, respuesta simpática y disfunción endotelial. Estos parámetros en conjunto se asocian con una función autonómica cardiovascular alterada y un mayor riesgo de arritmias nocturnas y muerte súbita. ⁽²⁹⁾

En el estudio DCCT en pacientes con DM1, se observó que la hipoglucemia fue 3 veces más frecuente en el grupo de tratamiento intensivo, reportando 62 episodios por 100 pacientes año versus 19 episodios año en el grupo de tratamiento convencional. Los episodios de hipoglucemia grave son menores en la DM2 en comparación con la DM1, el riesgo aumenta si la duración de la diabetes es prolongada y si el tratamiento es con insulina o secretagogos de insulina. ⁽³⁰⁾

En un estudio en pacientes con DM1, se asignaron al azar a MCG o AMG, se analizaron los índices de VG al inicio, a las 26 semanas en ambos grupos, y a las 52 semanas en el grupo control. Todos los índices se correlacionan positivamente con HbA1c con excepción del CoV, LBGI, porcentaje de riesgo glucémico y %GRADE hipoglucemia. Se demostró una fuerte correlación entre el tiempo en hipoglucemia y el CoV, LBGI y %GRADE hipoglucemia. Los factores basales que predicen un cambio en VG con MCG incluyen: HbA1c basal, VG basal, frecuencia del AMG y el uso de la bomba de insulina. ⁽³¹⁾

La VG es un factor predictivo independiente de hipoglucemia, similar a la media de glucosa. La HbA1c es un mal predictor de episodios de hipoglucemia, ya que solo representa el 8% de la probabilidad de hipoglucemia grave, mientras que la VG puede representar un 40-50% de futuros episodios de hipoglucemia. Por lo tanto la determinación de la VG es importante para establecer la probabilidad de hipoglucemia, la cual aumenta la mortalidad de los pacientes con DM1 y DM2.⁽⁸⁾

2. Hiperglucemia postprandial

La GSPP elevada precede la progresión a diabetes clínica e hiperglucemia en ayunas y refleja la disminución de la función de las células β , deficiencia de insulina, con la consiguiente supresión alterada de la producción hepática de glucosa y la disminución de la captación periférica.⁽³²⁾

Avignon et al. identificaron que la glucosa en ayuno así como la glucosa 2 h post prandial, se correlaciona con HbA1c; pero el coeficiente de correlación (r) es mayor para GSPP que para glucosa en ayuno.⁽³³⁾ Se ha propuesto por Monnier et al. que las contribuciones relativas de la glucosa en ayunas y postprandial difieren según la concentración de hemoglobina glucosilada. La contribución relativa de la glucosa postprandial disminuye progresivamente desde concentraciones más bajas (69.7%) al más alto de HbA1c (30.5%); mientras que la contribución de la glucosa en ayunas aumenta gradualmente con concentraciones de HbA1c, 30.3% en el más bajo y 69.5% en el más alto.⁽³⁴⁾

La VG es probable que se exprese de forma incompleta por HbA1c, particularmente en pacientes con buen control metabólico. Los factores que se asocian a mayor VG incluyeron la edad avanzada, duración de la diabetes, peso corporal, presencia de hipertensión y dislipidemia y el tratamiento con insulina.^(22,32)

3. Necesidad de ajustar la terapia o comenzar el tratamiento con insulina

La VG es importante en DM1, debido a que la hiperglucemia, normoglucemia e hipoglucemia están relacionadas con la deficiencia de insulina absoluta, supresión incompleta de la producción de glucosa hepática y alteración de la contrarregulación hormonal, entre otros factores. Los estudios recientes que utilizaron MCG mostraron una fluctuación significativa en las concentraciones de glucosa de los niños con DM1, así como en aquellos con HbA1c en metas. ^(8,35)

En pacientes con DM1, independientemente de la glucemia media, se debe valorar la VG, con lo que se permite establecer una terapia adecuada y prevenir la hipoglucemia. La VG es mayor en DM1 en comparación con DM2 en poblaciones mixtas con diferentes tratamientos. En la DM2 varía según la heterogeneidad de la enfermedad, presencia de la secreción de insulina residual y la resistencia a la insulina. En estos pacientes la VG se debe principalmente al aumento de la glucosa sanguínea postprandial, mientras que la hipoglucemia tiene un papel menor. ⁽³²⁾

En un estudio se midió la VG como DE, CoV, CONGA y la media de las diferencias diarias en una cohorte de pacientes con DM1 (n = 166) y DM2 (n = 58) no controlados en tratamiento intensivo de insulina. La DE de 48 hrs fue altamente correlacionada con todos los otros parámetros medidos de VG y estos fueron significativamente más altos en DM1 en comparación con DM2 (P <0.001), con una diferencia en el promedio de DE total de 0.924. ⁽³⁶⁾

Los factores asociados a VG en DM1 fueron la HbA1c y el tipo de terapia (bomba versus múltiples dosis de insulina); mientras que para pacientes con DM2, la duración de la insulina y la HbA1c se relacionaron independientemente con la VG. La duración de la terapia con insulina fue el factor más importante, aumentando la DE en 0.044 por cada año de uso de insulina. ⁽³⁶⁾

Además la evaluación de la VG podría ser útil, en otros casos como:

- Ingesta calórica mal equilibrada con respecto a la dosis de insulina
- Presencia de gastroparesia con absorción alterada de alimentos
- Errores en la administración de insulina basal
- Indicación clínica de una bomba de insulina

FACTORES ASOCIADOS A VG

Los principales factores de riesgo para la VG son: edad, hiperglucemia postprandial así como DE y MAGE, principalmente en pacientes mayores de 65 años con DM2. La disminución progresiva de la función de las células beta, la duración de la diabetes, el deterioro en función hepática y renal, la reducción de la masa magra y la neuropatía autonómica se han correlacionado con la edad y la VG. Por lo tanto, el mayor riesgo de hipoglucemia en pacientes adultos mayores con DM2 se debe a una mayor susceptibilidad a la VG. ^(5,15)

Otros factores que se han asociado a VG, son los siguientes:

- Polifarmacia
- Deterioro cognitivo/demencia
- Deficiente cumplimiento con el tratamiento
- Ingesta de alimentos con mayor índice glucémico y/o carga glucémica
- Tiempo irregular de las comidas
- Inactividad física

Murata et al, en el estudio DOVES, analizaron 204 veteranos con diabetes tipo 2 estable tratados con insulina, con medición de glucemia preprandial y a la hora de acostarse. El análisis multivariado mostró que la duración del tratamiento, el consumo de azúcares, el cumplimiento de la medicación y la dosis de insulina se asociaron independientemente con VG. El

cumplimiento de la medicación fue más influyente para la variación de ayuno, mientras que el índice de masa corporal fue más influyente para la variación antes de la comida. ⁽³⁷⁾

FISIOPATOLOGÍA

La VG se ha asociado al desarrollo de las complicaciones macro y microvasculares de la diabetes mellitus. Si bien los estudios son variables en sus resultados, dado que algunos de estos han proporcionado resultados concluyentes en la asociación de la VG y complicaciones macro o microvasculares; otros no han sido significativos en su asociación. La VG participa en la patogénesis de las complicaciones de la diabetes a través del aumento del estrés oxidativo, disfunción endotelial y producción de radicales libres en vías independientes de la glicosilación de la hemoglobina. ^(11,35)

El daño vascular puede estar mediado por la producción de radicales libres reactivos entre ellos principalmente el anión superóxido; inducido por hiperglucemia y producido por la cadena mitocondrial de transporte de electrones en el contexto de defensas antioxidantes endógenas deficientes. Se han identificado cuatro vías bioquímicas asociadas con el desarrollo de complicaciones diabéticas: actividad de polirol, formación de productos finales de glicosilación avanzada, la activación de la proteína quinasa C y el factor nuclear kB, finalmente aumento del flujo de la vía de hexosamina. Las oscilaciones de glucosa están posiblemente mediadas por el fenómeno de la "memoria metabólica". ⁽²⁹⁾

Ceriello et al. examinaron el efecto de la glucosa oscilante sobre el estrés oxidativo y la función endotelial en sujetos sanos y pacientes con diabetes tipo 2, mediante pinza hiperglucémica euinsulinémica para comparar tres perfiles glucémicos diferentes durante 24 h. Como resultado la glucosa oscilante produjo un mayor deterioro de la disfunción endotelial y el estrés oxidativo evaluados por la 3-nitrotirosina en plasma y la tasa de excreción urinaria de 8-iso-

prostaglandina F_{2α} (8-iso-PGF_{2α}).⁽³⁸⁾ En relación con estos hallazgos, Monnier et al. corroboraron en 21 pacientes con DM2, una fuerte correlación positiva entre MAGE evaluado por MCG y la tasa de excreción urinaria de 8-iso-PGF_{2α}. Otros autores encontraron una asociación significativa entre CONGA-2 y la excreción urinaria de 8-iso-PGF_{2α} en pacientes con DM2 tratados con dieta y/o metformina. Las tasas de excreción urinaria de 8-iso-PGF_{2α}, han sido estudiadas como predictor independiente del aumento del índice de la masa ventricular izquierda y como marcador sustituto de daño cardiovascular se correlacionó con la VG (CONGA-2) pero no con HbA1c o glucosa sérica.⁽³⁹⁾

No obstante, dentro de la VG, los episodios de hipoglucemia pueden desencadenar inflamación al inducir la liberación de citoquinas inflamatorias, activación de plaquetas y neutrófilos, activación de la respuesta simpática con aumento de la secreción de adrenalina, generando arritmias nocturnas y aumento de la carga de trabajo cardíaco. La disfunción endotelial subyacente que conduce a la disminución de la vasodilatación puede contribuir al riesgo CV. Los estudios publicados han demostrado que la VG, particularmente cuando se asocia con hipoglucemia grave, podría tener un efecto nocivo no solo en el inicio y la progresión de las complicaciones de la diabetes sino también en condiciones clínicas distintas de la diabetes tratada en unidades de cuidados intensivos (UCI).⁽⁴⁰⁾

COMPLICACIONES MACRO Y MICRO VASCULARES

El objetivo principal del control de la diabetes es reducir el riesgo de complicaciones tanto micro como macrovasculares que generan alta tasa de morbimortalidad en estos pacientes; manteniendo las concentraciones de glucosa en sangre cerca del rango establecido sin riesgo de hipoglucemia y minimizando la VG.⁽⁴¹⁾

De acuerdo a varios estudios, se ha demostrado que la HbA1c y la glucosa en ayuno no pueden explicar por completo el riesgo de complicación vascular y las ECV relacionada con la diabetes y otras características de la glucemia pueden contribuir a estas complicaciones. ^(9,42)

Monnier y Colette propusieron que un MAGE de 40 mg/dL como el nivel objetivo de VG es un predictor independiente de complicaciones diabéticas crónicas⁽²⁵⁾ Se ha demostrado que la exposición intermitente a altas concentraciones de glucosa en sangre en lugar de la exposición constante a altas concentraciones de glucosa en sangre tiene un efecto perjudicial en los estudios experimentales. En pacientes crónicos no diabéticos, la disminución de las excursiones hiperglucémicas mejoró la mortalidad. ⁽⁴²⁾

Bonuccelli et al. en un estudio utilizando dos cargas secuenciales iguales de glucosa oral durante un período de tiempo de 6 h, concluyeron que las mayores excursiones glucémicas en respuesta a la primera carga se asociaron con un factor de potenciación mayor durante la segunda carga, lo que sugiere que el efecto cebador de la hiperglucemia fue la base para la posterior potenciación de la secreción de insulina. La potenciación de la glucosa y una mayor supresión de la liberación de glucosa endógena son los mecanismos principales que subyacen al efecto Staub-Traugott. La tolerancia mejorada a la carga secuencial de glucosa es un determinante importante de la exposición a la glucemia diaria, lo que sugiere cómo las exposiciones glucémicas se reducen al mínimo.⁽⁴³⁾

COMPLICACIONES MICROVASCULARES

En la DM1 las complicaciones microvasculares se presentan varios años posteriores al diagnóstico, sin embargo, la prevalencia es alta. La retinopatía diabética tiene una prevalencia de >80% entre los pacientes, un tercio de los pacientes desarrollan microalbuminuria persistente en las primeras dos décadas desde el inicio de la enfermedad con una prevalencia

de microalbuminuria y macroalbuminuria entre el 9.8% y 4.4% respectivamente y un 40% de los pacientes evolucionan de microalbuminuria a macroalbuminuria en un período de 10 años. Las neuropatías más comunes en DM1 son la neuropatía sensitivomotora periférica y la neuropatía autonómica.⁽³⁾

Los estudios donde se ha estudiado VG y complicaciones microvasculares tanto en DM1 y DM2 son variados, y no se han logrado asociar con todas las medidas de VG. Kilpatrick et al. analizaron los datos de 1.441 individuos del estudio DCCT para evaluar el efecto de la VG sobre el riesgo de retinopatía y nefropatía en pacientes con DM1, con la medición de glucosa de siete puntos. Con respecto a la nefropatía diabética, ninguno de estos factores en el análisis univariado fue predictivo. Los factores que se correlacionaron significativamente con la aparición de la retinopatía fueron la glucosa media y la glucosa media preprandial y posprandial; no hubo relación entre las medidas de VG y el desarrollo o progresión de retinopatía o nefropatía.⁽⁴⁴⁾

Con lo que respecta a la neuropatía diabética, se ha logrado asociar la VG y el desarrollo de la misma. En el estudio de Bragd et al. donde se evaluaron 100 pacientes con DM1, se calculó la DE de la glucosa sérica a partir de 70 mediciones tomadas por AMG durante un período de cuatro semanas; el inicio y la progresión de las complicaciones micro y macrovasculares se registraron durante los 11 años de seguimiento. La DE resultó ser un predictor de la prevalencia de neuropatía periférica y predictor altamente significativo de desconocimiento de la hipoglucemia.⁽⁴⁵⁾ En otros estudios se demostró que los pacientes con neuropatía dolorosa presentaron una glucosa media mayor, mayor valor M y más excursiones glucémicas y no hubo diferencia en el MAGE entre pacientes con neuropatía dolorosa y no dolorosa en pacientes con DM1.⁽⁴⁶⁾

En retinopatía diabética (RD) se ha demostrado una asociación significativa de VG con el desarrollo de la misma en pacientes con DM1 y DM2. Sartore et al, realizaron un estudio donde se evalúa la asociación entre retinopatía diabética y parámetros de variabilidad de glucosa (DE, CONGA 2, MAGE), hiperglucemia aguda (HBGI) y exposición crónica a glucosa (AUC). La prevalencia de retinopatía fue del 43% en pacientes con DM 1 y del 39% en pacientes con DM2. Se encontró una estrecha asociación entre RD y duración de la diabetes, terapia intensiva con insulina, DE y CONGA 2 y HBGI. ⁽⁴⁷⁾

En pacientes con DM2, los resultados muestran asociación de VG y el desarrollo de retinopatía y albuminuria, mientras que con el resto de complicaciones microvasculares no se ha encontrado asociación significativa. Takao et al. en un estudio de 170 pacientes con DM2, se demostró que la variabilidad de la DE de la glucosa en ayuno es un factor de riesgo para la retinopatía diabética independiente de la glucosa en ayuno o HbA1c. ^(48,49) Así mismo Gimeno-Orna et al. demostraron que solo el último cuartil de la distribución de CoV fue significativo como de factor de riesgo para la retinopatía. Otros autores han concluido que solo la DE más alta, pero no la amplitud media de la excursión glucémica y la media de las diferencias diarias, aumentaron independientemente las probabilidades de tener una relación albúmina/creatinina en la orina de ≥ 300 mg/g. ⁽⁵⁰⁾

COMPLICACIONES MACROVASCULARES

La evidencia es menos convincente con respecto a VG y el papel para la predicción a largo plazo de complicaciones macrovasculares, más allá de otros parámetros glucémicos, como glucosa en ayunas y HbA1c.

Kilpatrick et al., evaluaron glucosa sérica media, HbA1c y DE diaria de glucosa, y la relación entre el tiempo transcurrido hasta el primer evento cardiovascular. Se mostró que la glucosa

sérica media (GSM) es útil para predecir un evento cardiovascular, un aumento de 1 mmol/l en GSM se asoció con un aumento del 11% en el riesgo cardiovascular. Demostraron que la glucemia pre y postprandial, y la GSM se relacionaban significativamente con el riesgo de enfermedad cardiovascular.⁽⁵¹⁾

La VG diaria se ha correlacionado positivamente con las variaciones de la presión arterial aórtica sistólica y diastólica, indicando estos resultados que la glucosa promedio elevada se asocia con rigidez arterial en pacientes con DM1; por otro lado, la VG medida por MAGE se correlacionó independientemente con presión arterial central durante una pinza hiperglucémica en estudios realizados por Gordin et al., y ninguna de las medidas se correlacionó con los cambios de la rigidez arterial.⁽⁵²⁾

Otros estudios han demostrado una correlación significativa entre la calcificación de la arteria coronaria y varios indicadores glucémicos detectados con MCG, incluida la glucosa sanguínea media, porcentaje de valores > 10 mmol/l, DE de todos los valores de glucosa, de los valores medios diarios, y de los valores para un momento determinado del día; en hombres no así en mujeres con DM1.⁽⁵³⁾

En el Verona Diabetes Study se evaluó el efecto de la media, CoV y GSA en la mortalidad CV, eventos CV, aparición de cáncer y la mortalidad por todas las causas en sujetos con DM2 >75 años. Concluyeron que el CoV es un predictor independiente de mortalidad por todas las causas. En paciente entre 56-74 años se observó que la hiperglucemia medida por GSA media y CoV-GSA, predijo la mortalidad por todas las causas. En el análisis posterior del Verona Diabetes Study se observó que la CoV-GSA aumentaba independientemente el riesgo de mortalidad por cualquier causa solo en sujetos mayores de 65 años, mientras que la GSA media

se asociaba con la mortalidad por todas las causas solo en pacientes menores de 65 años.^{(54), (55)}

Los estudios que investigaron la relación entre VG y complicaciones macrovasculares mostraron que el VG elevado (MAGE) predijo independientemente el riesgo de eventos cardíacos adversos mayores en un año en pacientes después de un infarto agudo de miocardio, mientras que HbA1c no. En 344 pacientes con DM2, la VG (MAGE) se asoció con la presencia y la gravedad de la enfermedad arterial coronaria y fue un predictor más fuerte de la enfermedad arterial coronaria que la HbA1c.^{(56) (57)}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En pacientes con DM1, la retinopatía diabética tiene una prevalencia de más del 80%, aproximadamente un tercio de los pacientes con DM1 recién diagnosticada desarrollan microalbuminuria persistente y la prevalencia de microalbuminuria y macro albuminuria es de 9.8% y 4.4%, respectivamente. Las enfermedades cardiovasculares representan el 41% de las muertes en personas con DM1, teniendo entre 2 y 8 veces más riesgo de enfermedad cardiovascular y muerte.

En estudios a gran escala, se ha demostrado que el control estricto de glucosa en pacientes con DM1, reduce tanto la aparición y progresión de enfermedades micro y macrovasculares, aunque con aumento en las hipoglucemias. Se ha observado que pacientes con diabetes mellitus que se encuentran dentro de metas establecidas por las sociedades internacionales, muestran complicaciones de la enfermedad. Esto se ha asociado a que la HbA1c no refleja la variación interdía e intradía de las concentraciones de glucosa. Por lo tanto, surge la necesidad de medir en estos pacientes, los índices de VG mediante el monitoreo continuo de glucosa; así como establecer una correlación con otras mediciones de monitorización de control glucémico, y evaluar los factores de riesgo asociados a la mayor variabilidad.

JUSTIFICACIÓN

La aparición de varias complicaciones microvasculares y macrovasculares en la diabetes se atribuye por diversos estudios a la hiperglucemia y la disglucemia (picos y nadires). En los últimos años, se ha propuesto un papel para la VG como un factor de riesgo adicional para las complicaciones de la diabetes, independientemente de la hiperglucemia. La VG constituye una herramienta muy importante en la evaluación de los pacientes con diabetes mellitus, que nos

permite identificar excursiones glucémicas, y que no pueden ser evaluadas por otros métodos clásicamente utilizados.

En la clínica de Diabetes del Hospital de Especialidades CMN SXXI, se atienden 200 pacientes con diabetes tipo 1; de los cuales el 25% se encuentran con HbA1c < 7% y 25% HbA1c entre 7 y 8%. Estas poblaciones a pesar de ser clasificadas como “buen control” o “control intermedio” presentan una elevada prevalencia de complicaciones microvasculares y factores de riesgo cardiovascular. En esta población no se ha evaluado el impacto de la VG en el desarrollo de dichas complicaciones. Así mismo, se desconoce los factores asociados a mayor VG en dicha población.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿Cuál es la variabilidad glucémica en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 con HbA1c <7% en comparación con pacientes con HbA1c entre 7 y 8%?

- ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados al aumento de variabilidad glucémica en pacientes con diabetes mellitus tipo 1?

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

1) Los pacientes con HbA1c < 7% tienen menor variabilidad glucémica en comparación con los pacientes con HbA1c entre 7 y 8%.

2) Los factores asociados a variabilidad glucémica serán la edad, tiempo de diagnóstico y tipo de insulina utilizado.

OBJETIVOS

GENERAL

- Determinar los índices de variabilidad glucémica en pacientes con DM1 con HbA1c <7% y compararlos con los de los pacientes con HbA1c entre 7 y 8%.

ESPECÍFICOS

- Determinar la correlación entre variabilidad glucémica y complicaciones microvasculares: retinopatía y neuropatía diabética en pacientes con DM1.
- Establecer la correlación entre variabilidad glucémica y perfil lipídico en pacientes con DM1.
- Determinar los factores de riesgo asociados a mayor variabilidad glucémica en pacientes con DM1.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Transversal, Analítico

Universo de estudio: pacientes con DM1 pertenecientes a la clínica de “Diabetes tipo 1” del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Periodo de estudio: de enero del 2019 a julio del 2019.

Lugar de estudio: México, Ciudad de México

Tamaño de muestra: al ser un estudio piloto, se estimó una muestra de 20 pacientes (10 pacientes con HB1Ac <7% y 10 pacientes con HB1Ac entre 7% y 8%); con los resultados obtenidos de este estudio realizaremos un estudio comparativo calculando el tamaño de la

muestra. El muestreo fue por conveniencia de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección.

Diseño del estudio:

- 1) Se evaluó en la consulta de la clínica de DM1, los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, formando 2 grupos: con HB1Ac <7% y HB1Ac entre 7% y 8%.
- 2) Se les invitó a participar en este estudio a los pacientes. Se les entregó una carta de consentimiento informado (Anexo 1)
- 3) Se obtuvieron los datos clínicos y bioquímicos de los pacientes con DM1, de su expediente clínico y archivo electrónico; se llenó la hoja de registro durante la consulta de la Clínica de DM1. (Anexo 2)
- 4) Se colocó el monitor continuo de glucosa iPro2 (Medtronic, México), durante 4 días y posteriormente se retiró el mismo; el cual realizó la medición de glucosa cada 5 minutos con total de 1150 mediciones. El equipo NO es una donación de la compañía, se cuenta con este dispositivo por parte del investigador responsable.

a. Colocación de monitor continuo de glucosa

El médico encargado de la colocación del dispositivo, realizó el siguiente procedimiento:

1. Lavado de manos, colocación de guantes
2. Asepsia de sitio de inserción
3. Colocación del sensor en la piel del abdomen con el dispositivo de inserción
4. Espera de al menos cinco minutos antes de conectar el iPro2 para dejar que el sensor se hidrate con líquido intersticial
5. Conexión del iPro2
6. Cobertura el iPro2 con la lengüeta adhesiva del sensor

Se dieron a los pacientes las siguientes instrucciones:

- Se puede duchar y nadar sin necesidad de quitarse el iPro2 o el sensor.
- No hay límite de tiempo para nadar en la superficie del agua o para ducharse.
- Se retirará el sensor si la zona presenta enrojecimiento, dolor, hipersensibilidad o inflamación y se proporcionará el tratamiento necesario.
- La insulina debe inyectarse al menos a 7.5 cm de distancia de la zona de inserción del sensor
- Se debe retirar el iPro2 antes de hacerse una radiografía, TAC o RMI.
- No realizar actividad física fuera de la habitual para el paciente.
- El paciente deberá continuar con su dieta habitual.

5) Se descargaron los datos obtenidos del monitoreo de glucosa, y se realizó el cálculo de los parámetros de VG (especificados en el cuadro de variables).

6) Posteriormente se evaluó la relación de la VG con la presencia de complicaciones microvasculares, perfil lípidos y factores de riesgo asociados (obtenidos del expediente clínico).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes hombres o mujeres mayores de 18 años
- Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 de acuerdo a la American Diabetes Association 2019.
- Hb1Ac <7% (grupo 1) y Hb1Ac entre 7% y 8% (grupo 2)
- Pacientes que firmen su consentimiento informado

CITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con enfermedad renal crónica con TGF <60 ml/min
- Pacientes con hepatopatía crónica
- Pacientes con insuficiencia cardíaca
- Pacientes con hemoglobinopatías
- Pacientes con microinfusoras de insulina
- Pacientes con incapacidad para manejar el dispositivo de monitoreo continuo

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN
Variables demográficas					
EDAD	Cuantitativa continua	Razón	Años cumplidos desde el nacimiento	Años cumplidos desde el nacimiento al momento de la captura de datos	Años
SEXO	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Sexo asignado al nacer en documentos legales	Sexo asignado al nacer en documentos legales.	Hombre/ mujer
PESO	Cuantitativa continua	Razón	Medida de la fuerza que ejerce un cuerpo sobre un punto de apoyo, originada por campo gravitatorio local sobre la masa del cuerpo	Medición en kilogramos en balanza	kilogramos
TALLA	Cuantitativa continua	Razón	Medida de la estatura del cuerpo humano desde los pies hasta el techo de la bóveda del cráneo	Medición de la estatura en metros mediante tallímetro/balanza	metros
IMC	Cuantitativa continua	Razón	Relación entre la masa y la talla de la persona.	Resultado de la relación Peso en kilogramos entre talla en metros cuadrados	Peso (Kg) / Talla (m) ²
DURACIÓN DE LA DM1	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Enfermedad crónica caracterizada por destrucción autoinmune de las células B, generando una deficiencia absoluta de insulina.	Años desde el diagnóstico hasta el día de la inclusión al estudio	Años

TIPO DE INSULINA	Cualitativa	Nominal	Hormona secretada por la células b pancreática	Tipo de insulina utilizada como tratamiento	1. Insulina Basal: NPH/glargina 2. Insulina prandial: rápida/lispro
VARIABLE DEPENDIENTE					
CLASIFICACIÓN POR HBA1C	Cuantitativa continua	Nominal	Producto final de la glicosilación de la hemoglobina	Nivel de HbA1c medido al inicio del estudio	1 HbA1c < 7% 2 HbA1c 7-8%
VARIABLE INDEPENDIENTE					
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	Cuantitativa continua	Razón	Mide la variación o dispersión del valor promedio de glucosa sérica	Mide la variación o dispersión del valor promedio de glucosa sérica	DE
COEFICIENTE DE VARIACIÓN	Cuantitativa continua	Razón	Relación entre DE y el valor absoluto de la media aritmética de la glucemia o índice J	Relación entre DE y el valor absoluto de la media aritmética de la glucemia o índice J	%
TIEMPO EN RANGO	Cuantitativa continua	Razón	Porcentaje de lecturas de glucosa o en las horas por día. Se ha propuesto un rango objetivo de 70-150 mg/dL	Porcentaje de lecturas de glucosa o en las horas por día. Se ha propuesto un rango objetivo de 70-150 mg/dL	%
MAGE	Cuantitativa continua	Razón	Mide la amplitud promedio de las excursiones de glucosa tanto picos y nadires que son mayores a 1 DE.	Mide la amplitud promedio de las excursiones de glucosa tanto picos y nadires que son mayores a 1 DE.	n
MODD	Cuantitativa	Razón	Representa la media de la diferencia absoluta entre los valores de glucosa en sangre medidas al mismo tiempo en días consecutivos.	Representa la media de la diferencia absoluta entre los valores de glucosa en sangre medidas al mismo tiempo en días consecutivos.	mg/dL
ÍNDICE DE GLUCOSA SÉRICA BAJO	Cuantitativa continua	Razón	Representan la frecuencia y el grado de las mediciones de glucosa sérica baja	Representan la frecuencia y el grado de las mediciones de glucosa sérica baja	n
ÍNDICE DE GLUCOSA SÉRICA ALTO	Cuantitativa continua	Razón	Representan la frecuencia y el grado de las mediciones de glucosa sérica alta	Representan la frecuencia y el grado de las mediciones de glucosa sérica alta	n
RETINOPATÍA DIABÉTICA	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Complicación microvascular de DM	Diagnóstico realizado por oftalmología alteraciones e retina secundario a DM	Si/No
NEUROPATÍA DIABÉTICA	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Complicación microvascular de DM	Diagnóstico realizado por síntomas	Si/No

				sensitivos/motores secundario a DM	
PROTEINURIA	Cuantitativa continua	Razón	Presencia de proteína en orina	Valor >150 mg de proteínas en orina de 24 hrs	mg
COLESTEROL TOTAL	Cuantitativa continua	Razón	Suma del HDL+LDL+VDL	Nivel de colesterol total medido al inicio del estudio	mg/dL
c-LDL	Cuantitativa continua	Razón	Lipoproteína de alta densidad	Nivel de c-LDL medido al inicio del estudio	mg/dL
c-HDL	Cuantitativa continua	Razón	Lipoproteína de baja densidad	Nivel de c-HDL medido al inicio del estudio	mg/dL
TRIGLICÉRIDOS	Cuantitativa continua	Razón		Nivel de triglicéridos medido al inicio del estudio	mg/dL
CREATININA	Cuantitativa continua	Razón	Producto final del metabolismo de la creatina del tejido muscular excretada por la vía renal	Nivel de creatinina sérica medida al inicio del estudio	mg/dL

Donde: MODD (Media de las diferencias diarias de glucosa sérica). MAGE (Amplitud media de las excursiones glicémicas. IMC (Índice de masa corporal). HbA1c (Hemoglobina glucosilada). Hb (Hemoglobina). CT (colesterol total). Hcto (Hematocrito).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se describieron las variables utilizando medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a las distribuciones de los datos. Para establecer normalidad en la distribución de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Shapiro Wilks. Para las asociaciones entre las variables cualitativas se utilizó prueba de ji cuadrada y para las variables cuantitativas se utilizó U de Man Whitney o prueba de t. Para establecer correlaciones entre variables cuantitativas se utilizó prueba de Pearson o Spearman. Se utilizó una $p < 0.05$ para establecer significancia estadística. Para el análisis de los datos utilizó el paquete estadístico STATA versión 11.0.

ASPECTOS ÉTICOS

- **Riesgo de la investigación:** Según la Ley general de Salud en materia de la investigación para la salud el presente estudio confirió un riesgo mínimo a los participantes (Artículo 17).

- **Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto:** Los pacientes fueron beneficiados de forma directa a través de la vigilancia periódica de su evolución clínica y estudios de laboratorio, de acuerdo a los protocolos de seguimiento de la clínica de DM1. En cuanto a la utilidad del estudio, se identificó la variabilidad glucémica de los participantes y su correlación con complicaciones microvasculares, perfil de lípidos, y determinar los factores asociados, de forma que se pudo modificar el tratamiento para disminuir dichas excursiones.
- **Confidencialidad:** Se otorgó la seguridad al participante de que no se identificarán sus datos personales y se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud). Se asignó un número de registro a cada paciente para mantener la anonimización de los datos. Los investigadores encargados del análisis de datos no conocieron el nombre del paciente. La información fue utilizada para fines de esta investigación, y no fue accesible a otros investigadores; se conservará durante 5 años con el resguardo adecuado (bajo llave).
- **Condiciones en las que se solicitará consentimiento informado:** La carta de consentimiento informado se solicitó previo a la inclusión del participante al estudio, durante su seguimiento en la consulta externa. Fue solicitado por el investigador principal y colaboradores. El investigador principal no participó en la atención médica del paciente. El participante tuvo la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento de la investigación (Artículo 21, Fracciones I-VII de la Ley General de Salud).
- **Forma de selección de participante:** Se incluyeron a los pacientes de la consulta externa que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión y autorizaron su inclusión al estudio mediante la carta de consentimiento informado.

RESULTADOS

Se incluyeron 20 pacientes en el estudio, pertenecientes a la clínica de Diabetes Mellitus tipo 1 del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. De estos pacientes, 12 (60%) correspondieron al sexo femenino, con mediana de edad de 34 años (22-46 años), IMC de 24.5 kg/m² (21.6 - 29.9 kg/m²) y duración de DM1 de 16 años (4-30 años). El 50% de los pacientes fueron tratados con análogo de acción prolongada como insulina basal (9 con glargina, 1 con degludec), y el 75% con análogo de acción rápida (15 con lispro, 1 con glulisina) como insulina prandial. Además dos pacientes utilizaban como tratamiento adicional inhibidores de SGLT2 (dapagliflozina).

Diez pacientes tenían como antecedente una o más comorbilidades, entre ellas: hipotiroidismo primario (4), dislipidemia mixta (3), insuficiencia adrenal primaria (1), esclerosis múltiple (1), hipertensión arterial (1), post trasplante renal (1), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (1). Dentro de las complicaciones microvasculares, 7 pacientes presentaron antecedente de fotocoagulación por retinopatía diabética, en 2 de ellos no contamos con valoración oftalmológica y ningún paciente con diagnóstico previo de neuropatía diabética. (Tabla 1).

Variabilidad glucémica

Se realizó el monitoreo continuo de glucosa con el dispositivo iPro2 (Medtronic) durante 4 días, con promedio de 1089 determinaciones de glucosa al día. Se estableció como rango objetivo preprandial de 70 a 150 mg/dL, postprandial de 70 a 180 mg/dL, en el sueño de 80 a 150 mg/dL. Se obtuvo un promedio de glucosa de 140 mg/dL (116 mg/dL - 152 mg/dL), DE de 55 mg/dL (40 mg/dL - 66 mg/dL), y una mediana del coeficiente de variación de 38% (28% - 46%). Nueve pacientes (45%) presentaron un CoV <36%, de estos 5 con HbA1c <7% y 4 con HbA1c ≥7%. Cinco pacientes con HbA1c <7% y 6 con HbA1c ≥7% mostraron un CoV ≥36%. El tiempo en

rango objetivo (70 mg/dL -150 mg/dL) fue del 50% (40% - 63%) y el tiempo en hipoglucemia del 8%. Presentaron una mediana de excursiones altas de 9 (7-11) y excursiones bajas de 4 (2-8).

Tabla 1. Características basales de la población

Variable	Población total (n=20)
Sexo, % (n)	Femenino 60 (12) Masculino 40 (8)
Edad (años)	34 (22 - 46)
Peso (Kg)	69 (61.5 - 73.5)
Talla (m)	1.63 (1.57 - 1.68)
IMC (kg/m ²)	25.4 (21.6 - 29.9)
HbA1c (%)	6.95 (6.1 - 7.52)
Duración DM1 (años)	16 (4 - 30)
Insulina basal, % (n)	Análogo de acción prolongada: 50 (10) NPH: 50 (10)
Insulina prandial, % (n)	Análogo de acción rápida: 75 (15) Regular: 25 (4)
Dosis (Unidades/kg/día)	0.6 (0.5 - 0.9)
Proteinuria (mg)	100 (85 - 200)
Depuración de creatinina (mg/min)	113 (87 - 154)
Creatinina (mg/dL)	0.81 (0.77 - 1.01)
CT (mg/dL)	155 (119 - 191)
c-LDL (mg/dL)	82 (58 - 106)
c-HDL (mg/dL)	49 (42 - 69)
Triglicéridos (mg/dL)	110 (67 - 139)
Hb (gr/dL)	14.6 (13.9 - 15.4)
Hcto (%)	43 (40 - 47)
Comorbilidades, % (n)	50 (10)
Retinopatía, % (n)	35 (7)
Neuropatía, % (n)	0 (0)

Donde: IMC (Índice de masa corporal). HbA1c (Hemoglobina glucosilada). Hb (Hemoglobina). CT (colesterol total). Hcto (Hematocrito).). Las variables se representan como medianas (rangos intercuartílicos).

Se analizaron y compararon los parámetros de VG en los pacientes con HbA1c <7% y ≥7%. Se encontró que los pacientes con HbA1c <7% tienen un promedio de glucosa menor [129 mg/dL (94 mg/dL – 146 mg/dL) vs. 146 mg/dL (133 mg/dL – 172 mg/dL)], tiempo en rango mayor [61% (50% - 87%) vs. 42% (32% - 51%)] y un AUC hacia la alta menor [3.85 (0.15 - 22.8) vs. 25.3 (13.5 - 43.7)] que los pacientes con HbA1c ≥7%, lo cual fue estadísticamente significativo. No

se encontraron diferencias significativas en la DE, CoV, tiempo en hipoglucemia y otros parámetros de VG. Las excursiones altas y bajas en ambos grupos no presentaron diferencias. (Tabla 2).

Posteriormente, se compararon los parámetros de VG y el coeficiente de variación. Se observó que los pacientes con CoV $\geq 36\%$ (11) presentan de forma significativa una DE más amplia [63 mg/dL (54 mg/dL - 81 mg/dL) vs. 39 mg/dL (20 mg/dL - 51 mg/dL)], tiempo en rango menor [42% (36% - 51%) vs. 58% (49% - 90%)], así como mayor tiempo en hipoglucemia [18% (10%-21%) vs. 3% (1% - 4%)] y excursiones bajas, en comparación con los pacientes con CoV $< 36\%$. Además se encontró que el MODD fue menor en los pacientes con CoV $< 36\%$, lo que refleja la consistencia y estabilidad del día a día de los patrones de glucosa en sangre. (Tabla 2).

Tabla 2. Características de VG de acuerdo a la HbA1c y CoV.

Variable	Población total (n=20)	HbA1c $< 7\%$ (n=10)	HbA1c $\geq 7\%$ (n=10)	P*	CoV $< 36\%$ (n=9)	CoV $\geq 36\%$ (n=11)	P*
Promedio (mg/dL)	140 (116 - 152)	129 (94 - 146)	146 (133 - 172)	0.041	138 (94 - 154)	146 (125 - 153)	NS
DE (mg/dL)	55 (40 - 66)	45 (22 - 61)	58 (45 - 73)	NS	39 (20 - 51)	63 (54 - 81)	0.005
CoV (%)	38 (28 - 46)	35 (19 - 42)	39 (31 - 50)	NS	-	-	-
Tiempo en rango (%)	50 (40 - 63)	61 (50 - 87)	42 (32 - 51)	0.006	58 (49 - 90)	42 (36 - 51)	0.030
Tiempo en hipoglucemia (%)	8 (3 - 20)	8 (4 - 17)	12 (2 - 21)	NS	3 (1 - 4)	18 (10 - 21)	0.001
MODD (mg/dL)	55.7 (43.0 - 67.3)	56 (23 - 66)	56.7 (44.6 - 76.85)	NS	43 (19 - 55)	65.4 (54.7 - 76.9)	0.004
Índice de glucosa sérica alto	339 (311 - 370)	334 (287 - 351)	349 (324 - 380)	NS	345 (289 - 415)	337 (310 - 355)	NS
AUC alto	15.75 (2.85 - 32.17)	3.85 (0.15 - 22.8)	25.3 (13.5 - 43.7)	0.028	2.1 (0.10 - 22.2)	21.3 (12.6 - 34.4)	0.044
AUC baja	0.95 (0.15 - 3.85)	0.95 (0.25 - 3.9)	1.25 (0.1 - 3.95)	NS	0.1 (0.10 - 2.5)	2 (0.9 - 3.9)	0.030
Excursiones altas (n)	9 (7 - 11)	9 (2 - 10)	9 (8 - 11)	NS	9 (1 - 12)	9 (8 - 10)	NS
Excursiones bajas (n)	4 (2 - 8)	4 (2 - 7)	5 (2 - 8)	NS	2 (1 - 4)	7 (4 - 8)	0.002

Donde: DE (Desviación estándar). CoV (Coeficiente de variación). AUC (Área bajo la curva). MODD (Media de las diferencias diarias de glucosa sérica). NS (no significativo). Las variables se presentan como mediana (rangos intercuartílicos). * p < 0.05 evaluada mediante U de Mann-Whitney.

Variabilidad glucémica en el sueño y comidas

Se determinaron los parámetros de VG tanto el sueño como en las comidas. Los pacientes se encontraron en el rango objetivo, 40% en el sueño, 46% previo al desayuno, 91% posdesayuno, 65% precomida, 77% poscomida, 52% precena, 70% poscena. (Tabla 3).

Durante el sueño se evidenció un promedio de glucosa de 126 mg/dL (86 - 148) con una DE de 41 mg/dL (29 mg/dL - 55 mg/dL). El promedio más alto fue antes de la cena, con 141 mg/dL (107 mg/dL - 183 mg/dL) y DE 33 mg/dL (14 mg/dL - 75 mg/dL). Con relación a la HbA1c, los pacientes con $\geq 7\%$, presentaron promedios y DE más altos de glucosa antes y después de la comida, lo cual fue estadísticamente significativo. En los otros momentos de las comidas y en el sueño, si bien el promedio y la DE fueron menores en los pacientes con HbA1C $< 7\%$, no se consideró significativo. En comparación con el CoV, el promedio de glucosa antes de la cena fue menor y estadísticamente significativo en paciente con CoV $< 36\%$ [114 mg/dL (86 mg/dL - 146 mg/dL) vs. 173 mg/dL (121 mg/dL - 190 mg/dL) $p=0.016$]. (Tabla 4).

En la figura 1, se representa la comparación entre el % de tiempo por encima, en el rango y bajo el rango objetivo tanto en el sueño y las comidas, y la HbA1c. Se observó que los pacientes con HbA1c $< 7\%$ permanecen mayor tiempo dentro del rango en el sueño ($p=0.01$), pre ($p=0.016$) y poscomida ($p=0.005$), y menor tiempo por encima del rango en la precomida ($p=0.005$) y poscomida ($p=0.012$) en comparación con los pacientes con HbA1c $\geq 7\%$. Estos últimos presentaron mayor tiempo bajo el rango en predesayuno ($p=0.04$), y por encima del rango en la precomida ($p=0.005$).

Tabla 3. Características basales de VG en relación con el sueño y comidas

Variable	Población total (n=20)
Encima rango sueño (%)	29 (3 - 48)
En rango sueño (%)	40 (28 - 62)
Bajo rango sueño (%)	16 (7 - 45)
Encima rango predesayuno (%)	32 (0 - 52)
En rango predesayuno (%)	46 (27 - 60)
Bajo rango predesayuno (%)	13 (0 - 41)
Encima rango posdesayuno (%)	9 (0 - 58)
En rango posdesayuno (%)	91 (41 - 100)
Bajo rango posdesayuno (%)	0 (0-0)
Encima rango precomida (%)	23 (0 - 50)
En rango precomida (%)	65 (36 - 98)
Bajo rango precomida (%)	0 (0-3)
Encima rango poscomida (%)	16 (0 - 42)
En rango poscomida (%)	77 (59 - 100)
Bajo rango poscomida (%)	0 (0-0)
Encima rango precena (%)	33 (0 - 70)
En rango precena (%)	52 (10 - 78)
Bajo rango precena (%)	0 (0 - 19)
Encima rango poscena (%)	30 (0 - 44)
En rango poscena (%)	70 (56 - 95)
Bajo rango poscena (%)	0 (0 - 0)

Las variables se presentan como mediana (rangos intercuartílicos).

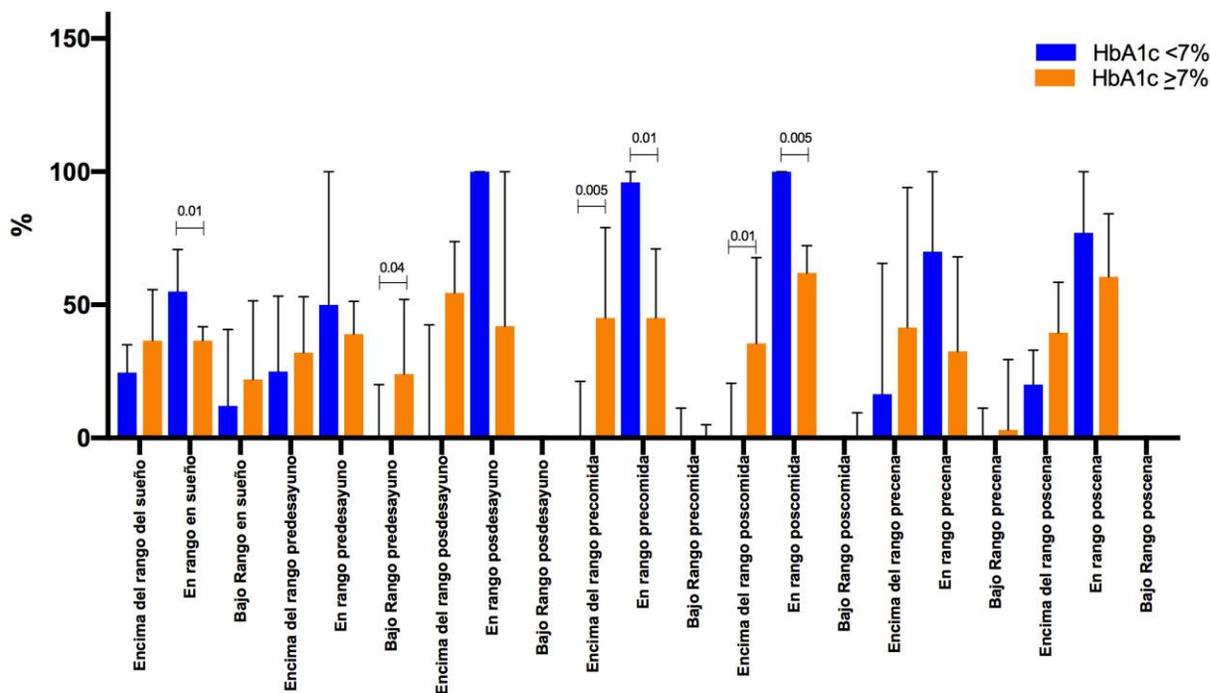
En el análisis del tiempo en rango y el coeficiente de variación. Se observó que los pacientes con CoV <36% presentaron menor tiempo bajo rango en la precomida [0% vs. 0% (0% - 45%) p= 0.025], y por encima del rango en la pre [0% (0%-29%) vs. 65% (33%-92%) p=0.004] y poscena [0% (0% - 33%) vs. 33% (21% - 53%) p=0.044]; así mismo, los pacientes con CoV >36% tienen menos tiempo en rango previo a la cena [14% (0%-61%) vs. 75% (52% - 100)% p=0.006]. (Figura 2).

Tabla 4. Características de VG de acuerdo a la HbA1c y CoV.

Variable	Población total (n=20)	HbA1c <7% (n=10)	HbA1c ≥7% (n=10)	P*	CoV <36% (n=9)	CoV ≥36% (n=11)	P*
Promedio sueño	126 (86 - 148)	122 (81 - 133)	135 (109 - 156)	NS	127 (84 - 163)	125 (86 - 148)	NS
DE sueño	41 (29 - 55)	37 (22 - 55)	48 (36 - 63)	NS	34 (18 - 48)	52 (37 - 65)	NS
Promedio predesayuno	126 (74 - 149)	119 (86 - 152)	130 (72 - 149)	NS	111 (82 - 152)	134 (72 - 149)	NS
DE predesayuno	29 (12 - 47)	20 (4 - 41)	35 (22 - 49)	NS	11 (4 - 35)	38 (26 - 52)	0.012
Promedio	138 (119 - 189)	127 (107 - 153)	176 (126 - 234)	0.041	127 (108 - 167)	160 (124 - 215)	NS
DE posdesayuno	25 (13 - 50)	23 (13 - 34)	32 (11 - 65)	NS	23 (8 - 26)	44 (21 - 63)	0.04
Promedio precomida	128 (101 - 157)	108 (95 - 121)	149 (132 - 217)	0.007	125 (95 - 155)	131 (106 - 158)	NS
DE precomida	30 (10 - 43)	16 (6 - 36)	33 (27 - 65)	0.037	20 (6 - 33)	35 (11 - 58)	NS
Promedio poscomida	147 (112 - 178)	125 (109 - 156)	178 (123 - 203)	0.037	128 (118 - 180)	166 (109 - 178)	NS
DE poscomida	27 (11 - 53)	12 (7 - 28)	43 (28 - 65)	0.008	22 (8 - 50)	30 (18 - 54)	NS
Promedio precena	141 (107 - 183)	121 (91 - 162)	168 (112 - 192)	NS	114 (86 - 146)	173 (121 - 190)	0.016
DE precena	33 (14 - 75)	25 (12 - 73)	38 (13 - 82)	NS	18 (11 - 61)	47 (15 - 76)	NS
Promedio poscena	147 (120 - 186)	138 (96 - 150)	171 (138 - 212)	0.023	123 (95 - 167)	160 (138 - 210)	NS
DE poscena	37 (24 - 59)	35 (16 - 55)	38 (30 - 74)	NS	33 (14 - 47)	37 (30 - 71)	NS

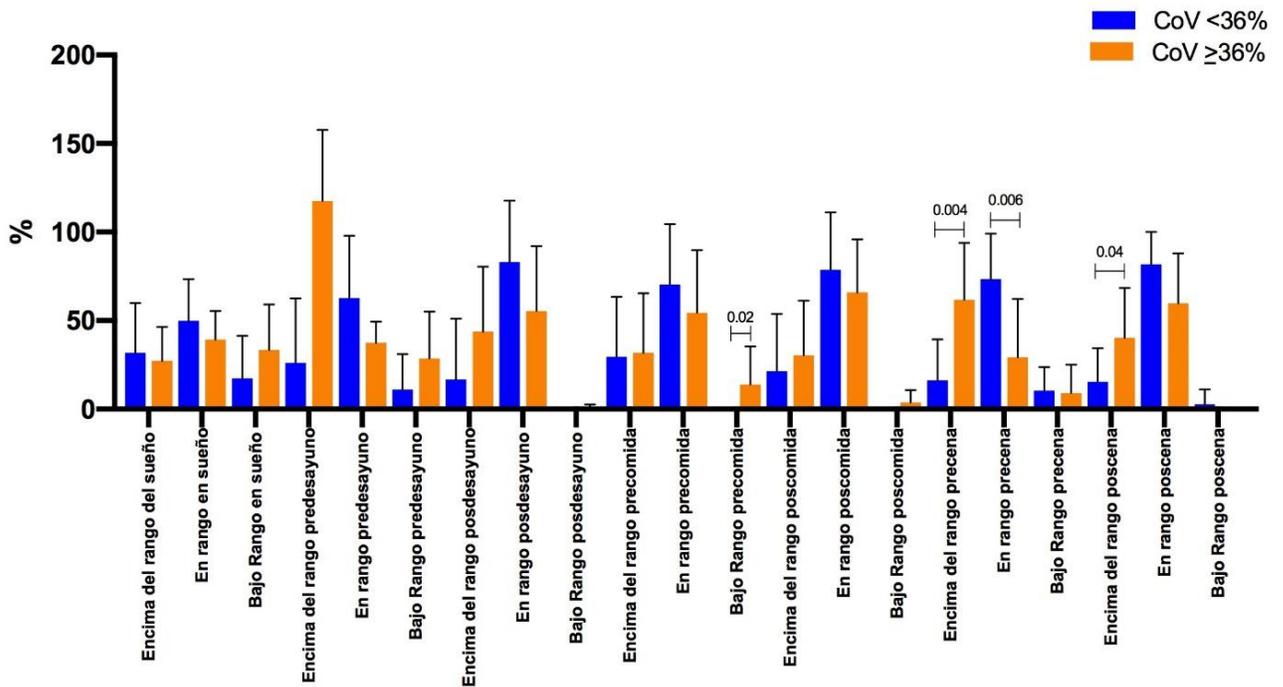
Se considera estadísticamente significativo $p < 0.05$. Abreviaturas: CoV (coeficiente de variación). DE (Desviación estándar). NS (no significativo)

Figura 1. Comparación entre tiempo en rango y HbA1c durante el sueño y las comidas.



Se muestra la p de las variables con diferencia significativo.

Figura 2. Comparación entre el tiempo en rango y el CoV durante el sueño y las comidas



Se muestra la p de las variables con diferencia significativo

Factores asociados a VG

Por último, se buscaron algunos factores de riesgo para el desarrollo de VG en la población de estudio. Se relacionó a pacientes con HbA1c <7% (n=10) y la menor edad de 24 años (19 – 33 años), así mismo con una menor duración de la DM1 con 4.50 años [(2.50 - 15.50 años) vs. 28 años (19 – 39 años)] en comparación con pacientes con HbA1c ≥7%. El tipo de insulina basal y prandial y la dosis de insulina no se correlacionaron con la HbA1c. No se encontraron diferencias significativas con los parámetros bioquímicos medidos como el perfil de lípidos (colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos), proteinuria y depuración de creatinina.

Se ha establecido que el valor de corte del coeficiente de variación de 36% es el umbral más apropiado que separa el control glucémico estable del lábil. En este estudio, el CoV <36%, no se asoció con la edad, duración de DM1, tipo ni dosis de insulina. Se observó una relación

estadísticamente significativa entre el CoV $\geq 36\%$ (n=11) con el colesterol total [177 mg/dL (157 mg/dL - 206 mg/dL) vs. 124 mg/dL (116 mg/dL – 147 mg/dL) p=0.010] y los triglicéridos [130 mg/dL (93 mg/dL – 182 mg/dL) vs. 66 mg/dL (53 mg/dL - 128 mg/dL) p=0.040]. (Tabla 5).

Tabla 5. Características de la población de acuerdo a la HbA1c y CoV.

Variable	HbA1c <7% (n=10)	HbA1c $\geq 7\%$ (n=10)	p*	CoV <36% (n=9)	CoV $\geq 36\%$ (n=11)	p*
Sexo, % (n)	Femenino: 25 (5)	Femenino: 35 (7)	NS	Femenino: 25 (5)	Femenino: 35(7)	NS
	Masculino: 25 (5)	M: 15 (3)		Masculino: 20 (4)	Masculino: 20 (4)	
Edad (años)	24 (19 - 33)	44 (31 - 56)	0.012	27 (19 - 43)	34 (22 - 49)	NS
Peso (Kg)	66.7 (58.2 - 77.7)	70 (63 - 73)	NS	70 (62 - 74)	67 (61 - 74)	NS
Talla (m)	1.62 (1.60 - 1.66)	1.66 (1.55 - 1.70)	NS	1.66 (1.62 - 1.69)	1.61 (1.56 - 1.68)	NS
IMC (kg/m ²)	25.4 (21.7 - 29.50)	25.5 (21.4 - 30.4)	NS	25 (22-29)	26.2 (21.6 - 30.80)	NS
HbA1c	-	-		6.6 (6-7.3)	7 (6.3-7.6)	NS
Duración DM1 (años)	4.50 (2.50 - 15.50)	28 (19 - 39)	0.007	4 (2 - 33)	23 (7 - 31)	NS
Insulina basal, % (n)	Análogo de acción prolongada: 20 (4)	Análogo de acción prolongada: 30 (6)	NS	Análogo de acción prolongada: 25 (5)	Análogo de acción prolongada: 25 (5)	NS
	NPH: 30 (6)	NPH: 20 (4)		NPH: 20 (4)	NPH: 30 (6)	
Insulina prandial, % (n)	Análogo de acción rápida: 35 (7)	Análogo de acción rápida: 40 (8)	NS	Análogo de acción rápida: 35 (7)	Análogo de acción rápida: 40 (8)	NS
	Regular: 10 (2)	Regular: 10 (2)		Regular: 5 (1)	Regular: 15 (3)	
Dosis (Unidades/kg/día)	0.6 (0.4 - 0.7)	0.7 (0.6 - 1.3)	NS	0.6 (0.50 - 0.8)	0.7 (0.60 - 1.0)	NS
Proteinuria (mg)	100 (63 - 140)	110 (100 - 225)	NS	110 (90 - 250)	100 (40 - 200)	NS
Depuración de creatinina (mg/min)	120 (89 - 151)	105 (104 - 156)	NS	124 (99 - 158)	98 (80 - 129)	NS
Creatinina (mg/dL)	0.80 (0.76 - 0.94)	0.84 (0.75 - 1.13)	NS	0.81 (0.69 - 1.10)	0.82 (0.77 - 0.94)	NS
CT (mg/dL)	155 (134 - 177)	146 (118 - 205)	NS	124 (116 - 147)	177 (157 - 206)	0.010
c-LDL (mg/dL)	82 (58 - 104)	84 (56 - 111)	NS	67 (67 - 82)	92 (71 - 114)	NS
c-HDL (mg/dL)	48 (41 - 71)	49 (42 - 68)	NS	49 (41 - 54)	46 (43 - 72)	NS
Triglicéridos (mg/dL)	117 (64 - 139)	109 (81 -184)	NS	66 (53 - 128)	130 (93 - 182)	0.040
Comorbilidades,% (n)	20 (4)	30 (6)	NS	25 (5)	30 (6)	NS
Retinopatía, % (n)	10 (2)	25 (5)	NS	10 (2)	25 (5)	NS

Donde: CoV (coeficiente de variación). IMC (Índice de masa corporal). HbA1c (Hemoglobina glucosilada). Hb (Hemoglobina). CT (colesterol total). Hcto (Hematocrito). NS (no significativo). * p <0.05 evaluada mediante U de Mann-Whitney o prueba de chi cuadrada.

DISCUSIÓN

La DM1 es una enfermedad crónica caracterizada por la destrucción autoinmune de las células β , generando una deficiencia absoluta de insulina e hiperglucemia crónica, lo que condiciona el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares. La prevalencia de microalbuminuria y macroalbuminuria es de 9.8% y 4.4% respectivamente, de retinopatía diabética de más del 80%, y enfermedades cardiovasculares representan el 41% de las muertes en personas con DM1. Se ha establecido como principal meta de tratamiento en los pacientes con diabetes mellitus una HbA1c <7%, glucosa preprandial entre 80-130 mg/dL y postprandial <180 mg/dL.

⁽¹⁾ En el estudio DCCT se demostró que el control estricto de la glucosa reduce las complicaciones microvasculares como retinopatía (63%), microalbuminuria (39%) y neuropatía (60%). ⁽³⁰⁾

Sin embargo, se ha observado que la HbA1c no puede explicar por completo las variaciones inter e intra día, ni el riesgo de complicación vascular y las ECV relacionadas con la diabetes. Se ha demostrado que la exposición intermitente a altas concentraciones de glucosa en lugar de la exposición constante, tienen un efecto perjudicial. Surge por lo tanto el concepto de VG, que representa las excursiones en las concentraciones de glucosa, tanto en amplitud, frecuencia y duración de las mismas. Esto incluye la glucemia en ayuno, picos de glucemia postprandial, variabilidad de la HbA1c a lo largo del tiempo y episodios de hipoglucemia.

El monitoreo de glucosa es la herramienta adecuada para la determinación de los parámetros de VG. Como lo describió Fiallo-Scharer et al. en su estudio, el MCG realizó una mejor detección de los picos postprandiales, pero puede sobreestimar la frecuencia de hipoglucemia; sin embargo, el MCG proporciona una medida más confiable de los índices de GSPP y VG. ⁽⁵⁸⁾

Dentro de los parámetros de VG observamos que el 45% de la población estudiada presentaba CoV <36%, que es el umbral establecido que separa el control glucémico estable del lábil. No se estableció correlación con la concentración de HbA1c ($p= 0.31$); lo que sugiere que una HbA1c <7% no descarta la presencia de un CoV >36%. La DE fue 55 mg/dL, considerándose una DE adecuada de 69 mg/dL para los pacientes de este estudio (La DE adecuada se calcula= media de glucosa en sangre /2). Si se presenta una glucosa promedio baja, DE amplia y un CoV alto, el riesgo de hipoglucemia será alto.

Encontramos que la concentración de HbA1c no se correlaciona con los parámetros de VG estudiados (DE, CoV, tiempo en hipoglucemia, MODD, índice de glucosa sérica alto, AUC hacia la baja, excursiones altas, excursiones bajas), con excepción del promedio de glucosa, tiempo en rango, y AUC hacia la alta. Por lo tanto, los pacientes con una HbA1c <7% tuvieron un promedio de glucosa menor (129 mg/dL), tiempo en rango mayor (61%) y un AUC hacia la alta menor (3.85) que los pacientes con HbA1c $\geq 7\%$. Laboudi et al, determinaron que todos los índices de VG (DE, MAGE, CONGA, MODD, LI, MAG, GRADE, valor M, ADRR, índice J, HBGI) se correlacionan positivamente con la HbA1c con excepción del CoV, LBGI y %GRADE hipoglucemia. Se demostró una fuerte correlación entre estos últimos y el tiempo en hipoglucemia, y se destaca el valor de estas métricas en la evaluación de la hipoglucemia como un complemento de HbA1c en los pacientes con DM1. ⁽³¹⁾

El CoV como medida de VG, representa la relación entre DE y el valor absoluto de la media de la glucemia y se considera una medida de variación intra diaria. Se observó en este estudio que un CoV $\geq 36\%$, confiere a los pacientes de forma significativa, un tiempo en rango menor (42%, $p=0.030$), mayor tiempo en hipoglucemia (18%, $p=0.001$) y mayor excursiones bajas ($p=0.002$). Como se demostró en el estudio de Rama et al. la HbA1c fue un predictor débil de hipoglucemia. El CoV, LBGI, %GRADE hipoglucemia y el índice de hipoglucemia medidos por MCG fueron

buenos predictores de hipoglucemia. Finalmente el CoV medido por MCG o AUG fue un discriminador sólido de hipoglucemia en DM1 (AUC 0.88).⁽²⁸⁾ Además en este estudio se encontró que el MODD, como medida de variación inter diaria, fue menor en los pacientes con CoV <36% (43 mg/dL, p=0.0004), lo que representa una menor diferencia absoluta entre las concentraciones de glucosa medidas al mismo tiempo en días consecutivos. Por lo tanto, la determinación de la VG es importante para establecer la probabilidad de hipoglucemia y la variación inter día, la cual aumenta la mortalidad de los pacientes con DM1 y DM2.

La hiperglucemia postprandial y las excursiones agudas de glucosa se observan con frecuencia, incluso en individuos con un control glucémico satisfactorio y concentraciones de HbA1c <7%.^(5,8) Monnier et al. ha propuesto que la contribución de la glucosa postprandial disminuye progresivamente desde valores más bajos (69.7%) al más alto de HbA1c (30.5%).⁽³⁴⁾ Se han realizado estudios donde se pretende correlacionar la glucosa postprandial con las complicaciones macrovasculares. Los resultados son diversos y no se ha podido atribuir una relación estrecha entre la hiperglucemia postprandial y los efectos cardiovasculares. Surgió por tanto la necesidad de medir ciertos parámetros de VG (DE, promedio, tiempo en rango) durante las comidas, y establecer su relación con la HbA1c y el CoV.

Con relación a la HbA1c, una concentración $\geq 7\%$ se asocia de forma significativa con promedios y DE más altos de glucosa antes y después de la comida. Así mismo estos pacientes presentan un menor tiempo en rango en la pre (p=0.016) y poscomida (p=0.005), y mayor tiempo por encima del rango en la pre (p=0.005) y poscomida (p=0.012). En los pacientes con mayor VG (CoV>36%), el principal cambio evidenciado es el menor tiempo en rango precena (p=0.006) y mayor tiempo por encima del rango pre (p=0.004) y poscena (0.044). Por lo tanto, la mayor variación de la glucosa es durante la comida y la cena, relacionada con HbA1c y CoV respectivamente.

La VG es mayor en pacientes con DM1 en comparación con DM2. Los posibles factores de riesgo asociados han sido planteados en varios estudios. Murata et al, mostró como factores en DM2 a la duración del tratamiento, el consumo de carbohidratos, el cumplimiento de tratamiento y la dosis de insulina ⁽³⁷⁾ Los factores asociados a VG en DM1 fueron la HbA1c y el tipo de terapia (bomba versus múltiples dosis de insulina); mientras que para pacientes con DM2, la duración de la insulina y la HbA1c. ⁽³⁶⁾ En este estudio, se encontró relación entre la HbA1c y la edad y duración de la DM1. Con lo que respecta al CoV no se encontraron diferencias con respecto a la duración de DM1, edad, tipo de insulina, pero si con el colesterol total y triglicéridos.

Será importante evaluar en futuras investigaciones otros parámetros de VG, que han sido ya correlacionados en estudios previos como predictores de hipoglucemia. Además se debe considerar el evaluar la VG en todos los pacientes con riesgo de hipoglucemia, hiperglucemia postprandial y necesidad de ajustar la terapia cuando no se han llegado a las metas establecidas pese a intensificación de tratamiento. Está demostrado que la medición de VG debe ser realizada con MCG, aunque el AUG también puede ser utilizado. Se demostró en un estudio que el CoV, DE y el MAGE fueron menores durante el MCG tanto en el período nocturno como en períodos diurnos.⁽²⁰⁾ Sin embargo, la poca disponibilidad de estos instrumentos tanto de MCG y AUG en nuestras instituciones públicas de salud, conlleva a la no medición de la variabilidad glucémica, la cual es importante para el desarrollo de complicaciones asociada a DM.

CONCLUSIONES

- La HbA1c es un parámetro de utilidad para el seguimiento en pacientes con DM1, y está en relación al promedio de glucosa, tiempo en rango y AUC hacia la alta; y no es un buen predictor de hipoglucemia.
- La edad y la duración de la DM1 se correlacionan de forma positiva con la concentración de HbA1c.
- La mayor VG (CoV >36%) se asocia con un tiempo en rango menor, mayor tiempo en hipoglucemia y mayores excursiones bajas. Además se correlaciona con un MODD mayor, lo que se traduce en mayor variación inter día.
- El CoV no depende de forma directa de la HbA1c, pero sí se correlaciona con el tiempo en rango precena, así como con el tiempo por encima del rango pre y poscena.
- La HbA1c $\geq 7\%$ refleja principalmente promedios y DE más altos de glucosa antes y después de la comida, un menor tiempo en rango en la pre y poscomida y mayor tiempo por encima del rango en la pre y poscomida. Por lo tanto, ante glucosa basal en metas y HbA1c $\geq 7\%$, considerar intensificación de tratamiento con insulina prandial en la comida.
- El MCG es una herramienta útil y eficaz para la medición de VG.
- Los pacientes candidatos a medición de VG son aquellos con hipoglucemias, hiperglucemias postprandiales, y aquellos fuera de metas establecidas a pesar de tratamiento intensivo.
- Se deben medir los parámetros de VG como complemento de la HbA1c, para evaluar la probabilidad de hipoglucemia y la variación inter día.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(1):13-27
2. Comité de la 8va edición de Diabetes Atlas. *Diabetes Atlas*. Vol. 8, Federación Internacional de Diabetes. 2017. 43 p.
3. Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3:1-17.
4. Atkinson MA, Von Herrath M, Powers AC, Clare-Salzler M. Current concepts on the pathogenesis of type 1 diabetes-considerations for attempts to prevent and reverse the disease. *Diabetes Care*. 2015;38(6):979–88.
5. Tay J, Thompson CH, Brinkworth GD. Glycemic Variability: Assessing Glycemia Differently and the Implications for Dietary Management of Diabetes. *Annu Rev Nutr*. 2015;35(1):389–424.
6. Kota S, Modi K, Satya Krishna S. Glycemic variability: Clinical implications. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(4):611.
7. The DECODE study group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. *Lancet*. 1999;354(9179):617–21.
8. Inchiostro S, Candido R, Cavalot F. How can we monitor glycaemic variability in the clinical setting? *Diabetes, Obes Metab*. 2013;15(2):13–6.
9. Cavalot F. Do data in the literature indicate that glycaemic variability is a clinical problem? Glycaemic variability and vascular complications of diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(2):3–8.
10. Meyer C, Pimenta W WH et al. Different mechanisms for impaired fasting glucose and impaired postprandial glucose tolerance in humans. *Diabetes Care*. 2006;29:1–10.
11. Suh S, Kim JH. Glycemic Variability : How Do We Measure It and Why Is It Important ? Glycemic Variability : How Do We Measure It and Why Is It Important ?. *Diabetes Technol Ther*. 2015;8:273–82.
12. Levitan EB, Song Y, Ford ES. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med*. 2004;164:2147–5.
13. Chiasson JL, Josse R, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002;359(93):2072–7.
14. Esposito K; Ciotola M,Carleo D, Schisano B, Sardelli L, di Tommaso D, Misso L, et al.

- Post-meal glucose peaks at home associate with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1345–1350.
15. Picconi F, Di Flaviani A, Malandrucco I, Giordani I, Frontoni S. Impact of glycemic variability on cardiovascular outcomes beyond glycosylated hemoglobin. Evidence and clinical perspectives. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22(9):691–6.
 16. UK Prospective Diabetes Study Group . Blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352(9131):837–53.
 17. UK Prospective Diabetes Study Group (34). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *BMJ.* 1998;352:703–13.
 18. Klonoff DC, Buckingham B, Christiansen JS, Montori VM, Tamborlane W V., Vigersky RA, et al. Continuous glucose monitoring: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):2968–79.
 19. Ampudia-Blasco FG. Hiperglucemia posprandial y variabilidad glucémica: nuevos objetivos de control en la diabetes. *Av Diabetol.* 2010;26(1):29–34.
 20. Ólafsdóttir AF, Polonsky W, Bolinder J, Hirsch IB, Dahlqvist S, Wedel H, et al. A Randomized Clinical Trial of the Effect of Continuous Glucose Monitoring on Nocturnal Hypoglycemia, Daytime Hypoglycemia, Glycemic Variability, and Hypoglycemia Confidence in Persons with Type 1 Diabetes Treated with Multiple Daily Insulin Injections (GOLD-3). *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(4):1-10.
 21. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Ritterband L, Clarke W, Kovatchev BP. Prediction of severe hypoglycemia. *Diabetes Care.* 2007;30(6):1370–3.
 22. Frontoni S, Di Bartolo P, Avogaro A, Bosi E, Paolisso G, Ceriello A. Glucose variability: An emerging target for the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;102(2):86–95.
 23. Dadlani V, Kudva YC. Assessment of Interday Glucose Variability in Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(8):443–5.
 24. Wright LA, Hirsch IB. Metrics Beyond Hemoglobin A1C in Diabetes Management: Time in Range, Hypoglycemia, and Other Parameters. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(S2):S-16-S-26.
 25. Monnier L, Colette C, Owens DR. The application of simple metrics in the assessment of glycaemic variability. *Diabetes Metab.* 2018;1–7.
 26. Monnier L, Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes*

- Care. 2008;31(2):1-12.
27. Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JBL, DeVries JH. Glucose variability; does it matter? *Endocr Rev.* 2010;31(2):171–82.
 28. Rama et al. Beyond HbA1c: Comparing Glycemic Variability and Glycemic Indices in Predicting Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(5):353–62.
 29. Saisho Y. Glycemic variability and oxidative stress: A link between diabetes and cardiovascular disease? *Int J Mol Sci.* 2014;15(10):381–406.
 30. Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, Atkin SL. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2007;50(12):2553–61.
 31. Laboudi AH, Godsland IF, Johnston DG, Oliver NS. Measures of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes and the Effect of Real-Time Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(12):806–12.
 32. Candido R. Which patients should be evaluated for blood glucose variability? 2013;15:9–12.
 33. Avignon A, Radauceanu A ML. Nonfasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1997;20:1822–1826.
 34. Monnier L et al. Contributions of Fasting and Postprandial Plasma Glucose Increments to the Overall Diurnal Hyperglycemia of Type 2 Diabetic Patients Variations with increasing levels of HbA 1c. *J Diabetes care.* 2003;26(3):2–6.
 35. Jung HS. Clinical Implications of Glucose Variability: Chronic Complications of Diabetes. *Endocrinol Metab.* 2015;30(2):167.
 36. Greven W, Beulens J, Biesma DH, Faiz S, de Valk H. Glycemic Variability in Inadequately Controlled Type 1 Diabetes and Type 2 Diabetes on Intensive Insulin Therapy: A Cross-Sectional, Observational Study. *Diabetes Technol Ther.* 2010;12(9):695–9.
 37. Murata GH, Duckworth WC, Shah JH, Wendel CS. Sources of glucose variability in insulin-treated type 2 diabetes: the Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). *Clin Endocrinol.* 2004;60(4):451–6.
 38. Ceriello A, Esposito K, Piconi L. et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab.* 2008;57:1349–54.
 39. Monnier L., Mas E., Ginet C. et al. Activation of oxidative stress by acute glucose

- fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006;295:1681–1687.
40. Bergenstal RM. Glycemic variability and diabetes complications: Does it matter? Simply put, there are better glycemic markers. *Diabetes Care*. 2015;38(8):1615–21.
 41. Gorst C, Kwok CS, Aslam S, Buchan I, Kontopantelis E, Myint PK, et al. Long-term glycemic variability and risk of adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2354–69.
 42. Kovatchev BP. Measures of Risk and Glucose Variability in Adults Versus Youths. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(11):766–9.
 43. Bonuccelli S, Muscelli E, Gastaldelli A, Barsotti E, Astiarraga BD HJ et al. Improved tolerance to sequential glucose loading (Staub-Traugott effect): Size and mechanisms. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;297:32-7.
 44. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1486–90.
 45. Bragd J, Adamson U, Backlund LB, Lins PE, Moberg E OP. Can glycaemic variability, as calculated from blood glucose self-monitoring, predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade? *Diabetes Metab*. 2008;(34):612–16.
 46. Jin HY, Lee KA, Park TS. The impact of glycemic variability on diabetic peripheral neuropathy. *Endocrine*. 2016;53(3):643–8.
 47. Sartore G, Chilelli NC, Burlina S LA. Association between glucose variability as assessed by continuous glucose monitoring (CGM) and diabetic retinopathy in type 1 and type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2013;50:437–42.
 48. Weber C, Schnell O. The Assessment of Glycemic Variability and Its Impact on Diabetes-Related Complications: An Overview. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11(10):623–33.
 49. Takao T, Ide T, Yanagisawa H, Kikuchi M, Kawazu S MY. The effect of fasting plasma glucose variability on the risk of retinopathy in type 2 diabetic patients: retrospective long-term follow-up. *Diabetes Res Clin Pr*. 2010;89(3):296–302.
 50. Gimeno-Orna JA, Castro-Alonso FJ, Boned-Juliani B L-AL. Fasting plasma glucose variability as a risk factor of retinopathy in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complicat*. 2003;17(2):78–81.
 51. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Mean blood glucose compared with HbA1c in the prediction of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(2):365–71.
 52. Gordin D, Ronnback M, Forsblom C, Makinen V SM. Glucose variability, blood pressure

- and arterial stiffness in type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pr.* 2008;80:1–10.
53. Snell-Bergeon JK, Roman R RD et al. Glycaemic variability is associated with coronary artery calcium in men with Type 1 diabetes: the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes study. *Diabet Med.* 2010;27:1436–1442.
 54. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Zoppini G, Corbellini M de MR. Long-term instability of fasting plasma glucose, a novel predictor of cardiovascular mortality in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Verona. *Diabetes Study Circ.* 1997;96:1750–4.
 55. Lin CC, Li CI, Yang SY, Liu CS, Chen CC, Fuh MM. Variation of fasting plasma glucose: a predictor of mortality in patients with type 2 diabetes. *Am J Med.* 2012;125(4):9–18
 56. Liabat S, Valentine W. Assessment of the association between glycemic variability and diabetes-related complications in type 1 and type 2 diabetes §. 2014;5.
 57. Torimoto K, Okada Y, Mori H TY. Relationship between fluctuations in glucose levels measured by continuous glucose monitoring and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:1–10.
 58. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(8):1378-83.

ANEXOS

Anexo 1. Carta de consentimiento informado



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
ACUERDO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN
NOMBRE DE LA INSTITUCIÓN: Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Hospital De Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”



NOMBRE DEL ESTUDIO: “Evaluación de la variabilidad glucémica en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 con HbA1c <7% y entre 7-8%, y los factores de riesgo asociados”

NOMBRE DE LA PERSONA A CARGO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN (MEDICO DEL ESTUDIO O INVESTIGADOR PRINCIPAL:

M EN C. ALDO FERREIRA HERMOSILLO

DIRECCIÓN DEL CENTRO DEL ESTUDIO: UIM Endocrinología Experimental/Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda. Centro Médico CMN SIGLO XXI

NÚMERO TELEFÓNICOS 56276900 EXT 21551

NÚMERO DEL PARTICIPANTE: _____

CDMX a _____

Usted está siendo invitado a participar en un estudio de investigación, haga tantas preguntas como sean necesarias antes de decidir si quiere participar en el estudio. Esta forma de consentimiento puede incluir palabras difíciles de entender, pida al médico o al personal del estudio que le expliquen cualquier palabra o hecho que no entienda.

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

La diabetes es una de las enfermedades más frecuentes en nuestro país. La diabetes tipo 1 se presenta desde edades tempranas, con uso de insulina desde su diagnóstico. Muchos pacientes a lo largo del día presentan altos niveles de glucosa (azúcar) junto con niveles bajos y esto puede ocasionar complicaciones posteriores. El objetivo del estudio es colocar un dispositivo que mide los niveles de glucosa (azúcar) durante todo el día, el cual es del tamaño y peso de una moneda de 10 pesos, se colocará en la piel del abdomen, durante las 24 horas de 4 días consecutivos; para saber cómo está la glucosa a lo largo del día, y observar sus cambios en esos días. Si se documentan estas variaciones de su azúcar, su médico de la clínica de DM1 realizará los ajustes que usted necesite a su tratamiento.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS

Ligero dolor o molestia (pinchazo) en sitio de inserción del dispositivo de medición de glucosa. En caso de presentar dolor, molestias, o lesiones en la piel donde se inserta el dispositivo, se darán medicamentos para aliviarlo.

POSIBLES BENEFICIOS

Usted no recibirá beneficio directo por su participación, los resultados del estudio permitirán conocer si los pacientes con diabetes tipo 1 tienen cambios a lo largo del día en sus cifras de glucosa, sin importar su nivel de hemoglobina glucosilada.

PARTICIPACIÓN O RETIRO

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, de cualquier manera recibirá la evaluación médica y de encontrarse con peso mayor, también será evaluado por única ocasión por el nutriólogo. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que se le han mencionado. Usted puede hacer las preguntas que desee al inicio o a lo largo del estudio a las personas encargadas del estudio.

¿QUIÉN UTILIZARÁ Y COMPARTIRÁ INFORMACIÓN SOBRE MI PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Su nombre no será divulgado. Su información se almacenará en diferentes sitios bajo un número de código, sin que aparezca su nombre u otra información que le identifique. Sin embargo, nosotros podremos identificarle si fuera necesario por motivos de investigación. Conforme a los lineamientos de las buenas prácticas clínicas, el investigador del estudio mantendrá su información personal por al menos 15 años.

Existen leyes nacionales e internacionales que obligan al médico del estudio a proteger la privacidad de sus registros médicos. Los investigadores, darán todos los pasos razonables para asegurar la confidencialidad y protección estricta de su información personal. Usted tiene el derecho de ver sus registros. No obstante, si firma esta forma, quizás no pueda ver o copiar algunos de sus registros hasta después de que todos los participantes hayan concluido el estudio.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Si usted tiene preguntas, dudas o quejas sobre este estudio, o para reportar una lesión relacionada con el estudio contacte por favor a: Dr. Aldo Ferreira Hermosillo, Dra. Victoria Mendoza Zubieta o Dr. Tania Mena al tel. **56276900 Ext 21551**

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los teléfonos: **56276900 ext. 21230**, de 9 a 16:00 horas.; o si así lo prefiere al correo electrónico: comiteeticainv.imss@gmail.com.. La Comisión de ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

- Usted **NO** recibirá pago alguno por participar en este estudio.

Si firma esta forma:

- Usted da permiso al médico y el personal del estudio de realizar sus registros médicos para llevar a cabo este estudio.
- Usted da permiso al médico de compartir sus registros con otros investigadores involucrados en este estudio. Estas personas utilizarán sus registros para revisar el estudio, para verificar la seguridad y los resultados del estudio.
- Usted da permiso al médico y al personal del estudio de utilizar algunos hechos derivados de su participación en este estudio en libros, revistas, diarios y reuniones científicas. Si esto pasara nadie utilizará su nombre u otra información que pudiera emplearse para identificarle.
- Usted da permiso, al médico del estudio de compartir todos sus registros y esta forma de consentimiento informado con la secretaria de salud (SSA), autoridades del IMSS y otras agencias de gobierno o regulatorias en los Estados Unidos Mexicanos y otros países. El médico del estudio puede también compartir sus registros médicos con el comité de revisión de investigación, con el grupo de revisión o con el comité de ética local de este hospital o clínica. Estas agencias pueden emplear sus registros para verificar la información del estudio, cómo están haciendo el estudio los investigadores, la seguridad de los participantes y los resultados del estudio.

Una vez que haya tenido todas sus preguntas contestadas y que se sienta seguro con su participación en este estudio, firme por favor aquí abajo.

Nombre de él/la participante en letra de molde

Firma del participante

fecha y hora

Nombre de él/la testigo 1 en letra de molde

Firma del testigo 1

fecha y hora

Nombre de él/la testigo 2 en letra de molde

Firma del testigo 2

fecha y hora

Doy fe de que el/ la participante y/o su representante legal autorizado (nombrado arriba) tuvo suficiente tiempo para considerar esta información, tuvo una oportunidad para hacer preguntas, y voluntariamente convino en participar en este estudio.

M EN C. **Aldo Ferreira Hermosillo** Investigador Principal **Matricula 99397513**

Firma del médico que explica el consentimiento

fecha y hora



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**UNIDAD DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"
LICENCIA SANITARIA 06 AM 09006067
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA**



FICHA DE IDENTIFICACIÓN

NN:

FECHA DE NACIMIENTO:

NSS:

TELEFONO:

EDAD:

SEXO:

PESO:

TALLA:

IMC:

HbA1c:

DURACIÓN DE LA DM1: _____

TRATAMIENTO ACTUAL:

COMORBILIDADES

RETINOPATÍA DIABÉTICA: SI NO

NEUROPATÍA DIABÉTICA: SI NO

PROTEINURIA: SI NO VALOR: _____

DEPURACION DE CREATININA:

CREATININA:

COLESTEROL TOTAL: c-LDL c-HDL

TRIGLICERIDOS:

HB: HCTO:%

VARIABILIDAD GLUCEMICA

DESVIACIÓN ESTÁNDAR	
COEFICIENTE DE VARIACIÓN	
TIEMPO EN RANGO	
MAGE	
MODD	
ÍNDICE DE GLUCOSA SÉRICA BAJO	
ÍNDICE DE GLUCOSA SÉRICA ALTO	
ÍNDICE DE RIESGO DE GLUCOSA EN SANGRE	