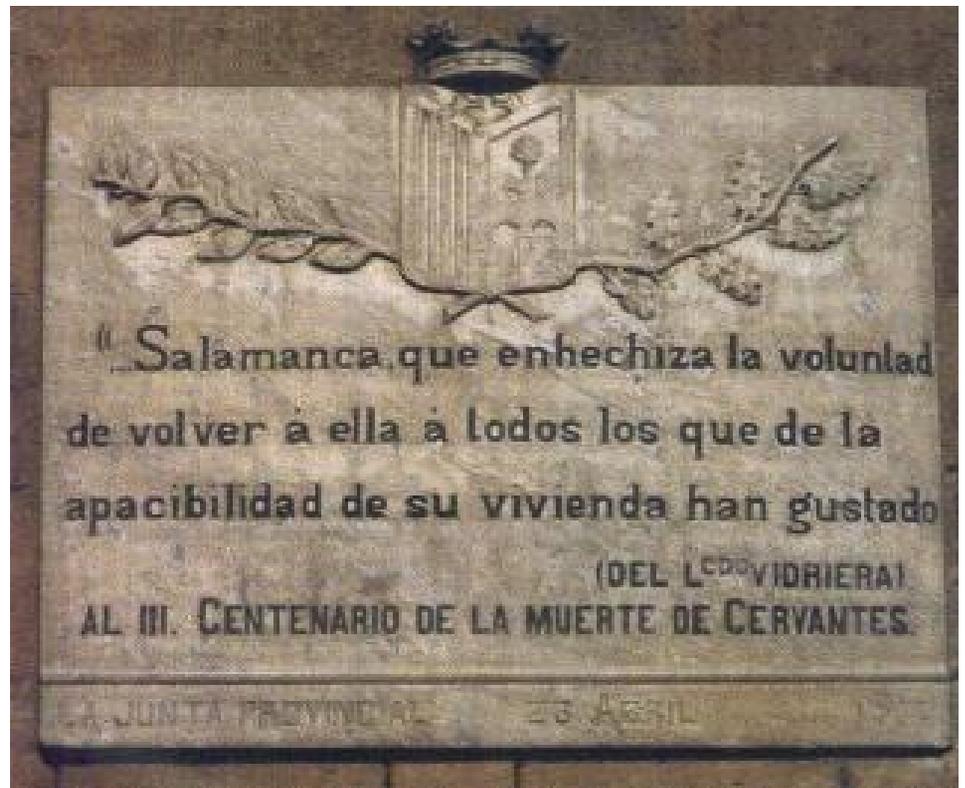




# Variabilidad glucémica: importancia de un nuevo concepto

Dr. L. F. Pallardo  
Hospital Universitario La Paz

*IV Reunión Diabetes y Obesidad. SEMI.  
Salamanca 28-30 Enero 2010*



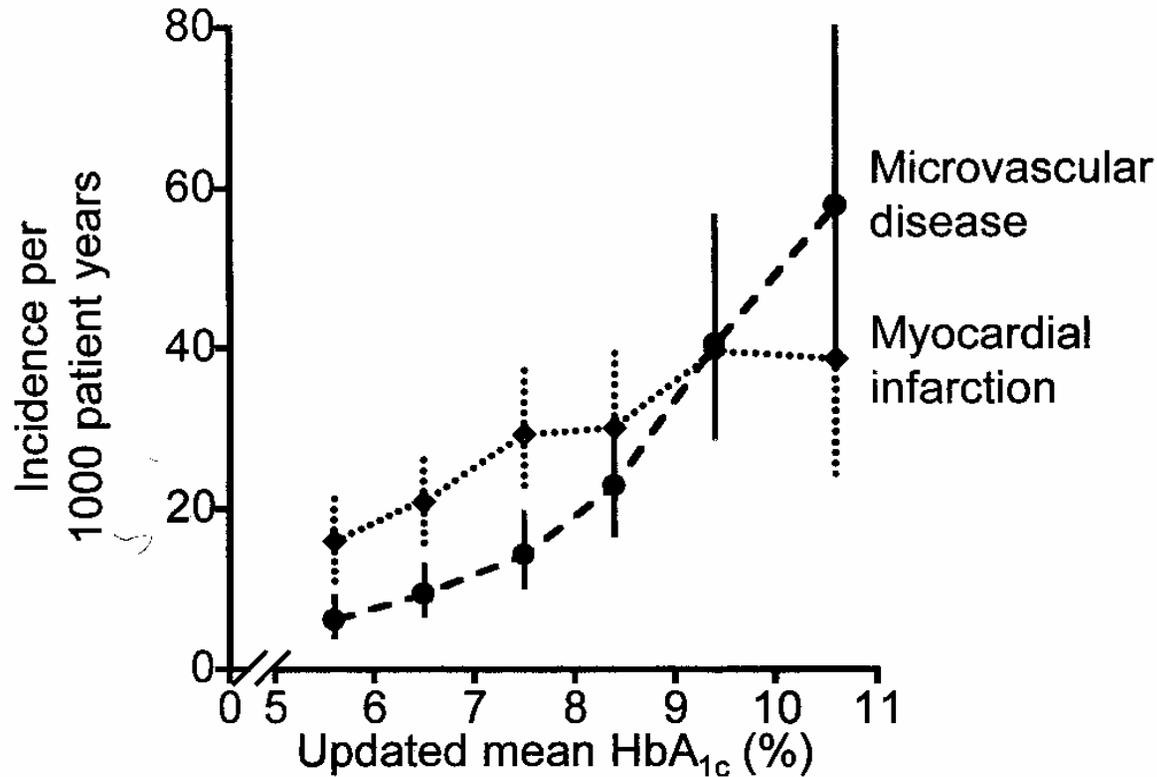
***“La apacibilidad de tu vivienda gustó, andariego soñador , Cervantes, la voluntad le enhechizaste y quiso volver a verte”***

**Unamuno (1904)**

# Variabilidad glucémica

- **¿Qué es y cómo se valora?**
- **¿Cuál es la repercusión fisiopatológica y clínica?**
- **¿Es factible su empleo como parámetro de control en la práctica clínica diaria?**
- **¿Cómo corregirla?**

# La A1c como “gold standard” del control metabólico y como predictor de complicaciones vasculares.



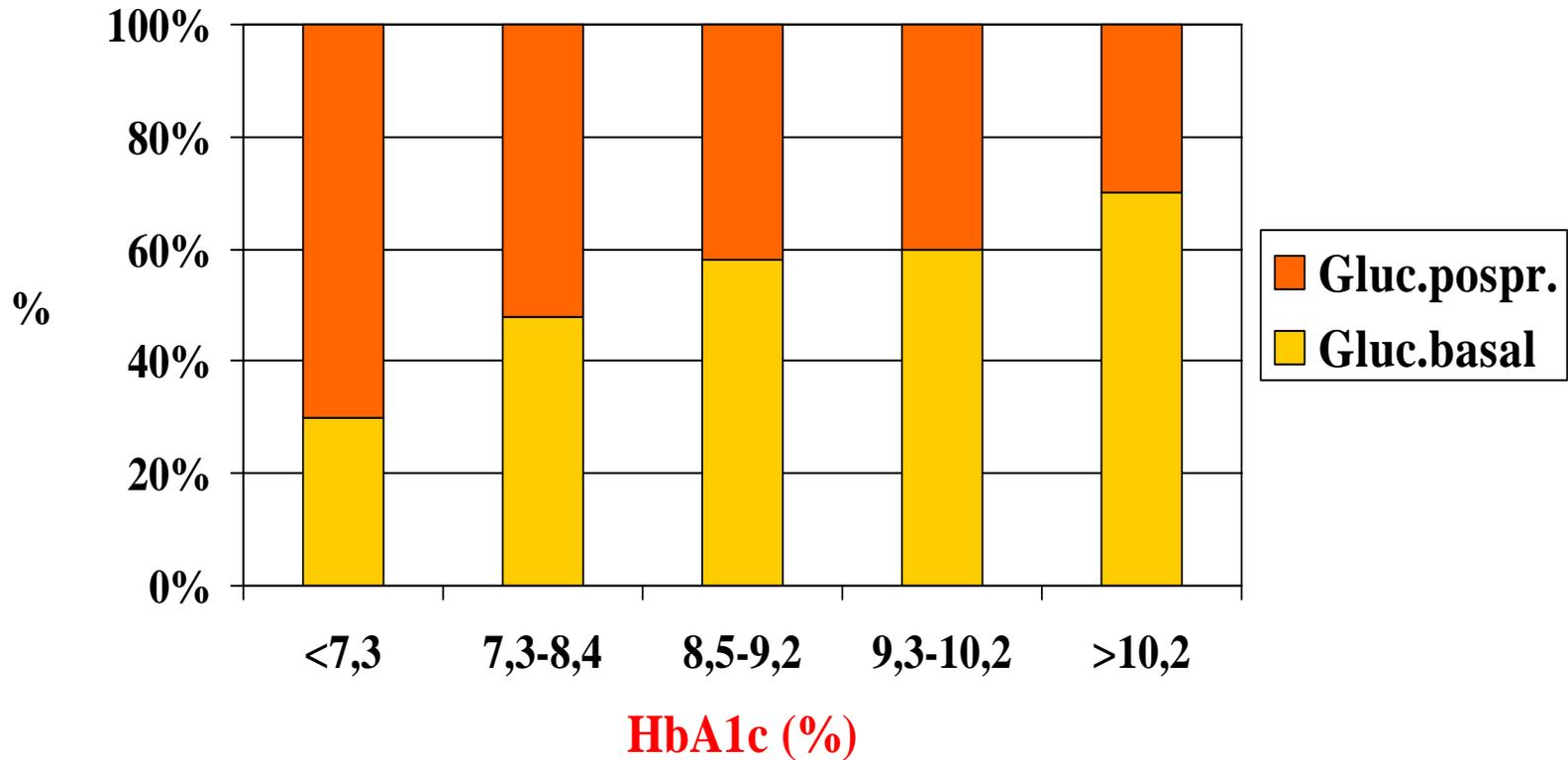
**Terapia intensiva DM2**  
**UKPDS(1998)**

## ¿Cuál es la repercusión de la glucemia basal y posprandial en el valor de la A1c en la DM2?

	Avignon et al.(1997)(n=66)	MIDIA (2002)(n=3354)	Bonora et al. (2001) (n=455)
Gluc. ayunas	0,62	0.39	0.64
Gluc. prepr.	0.65	0.37	0.63
Gluc. pospr.	0.81	0.34	0.55
Gluc. Pospr. tardía	0.78	0.33	
Gluc. media			0.69

(r Pearson)

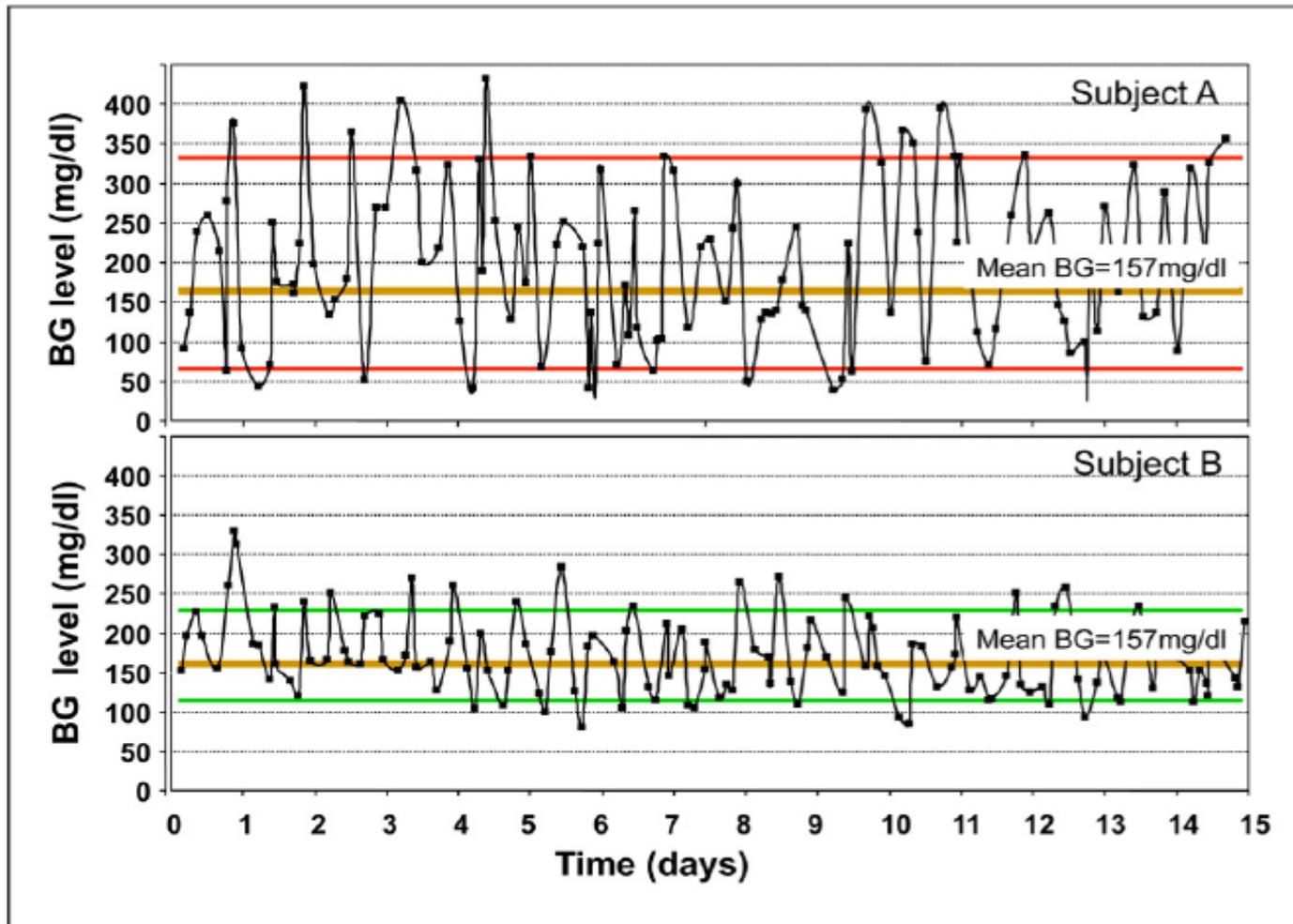
# Contribución de glucemia basal y posprandial a niveles de A1c



Monnier L et al. Diabetes Care 2003;26:881

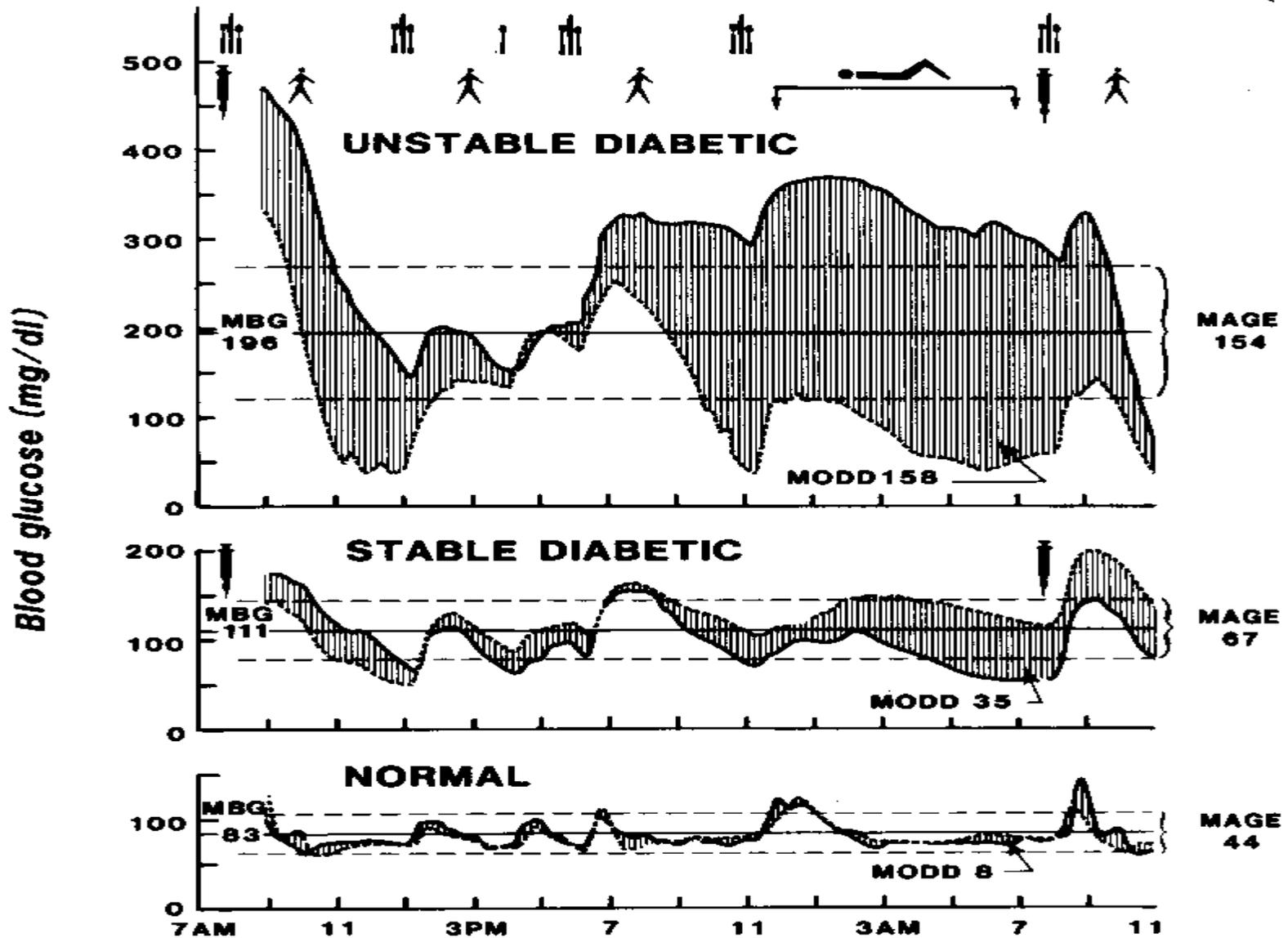
**Dos pacientes con DM1 que muestran similar glucemia media y A1c muestran distinta variabilidad glucémica.**

**¿Presentan estos pacientes el mismo riesgo de complicaciones cardiovasculares?**





# Variabilidad glucémica y control metabólico



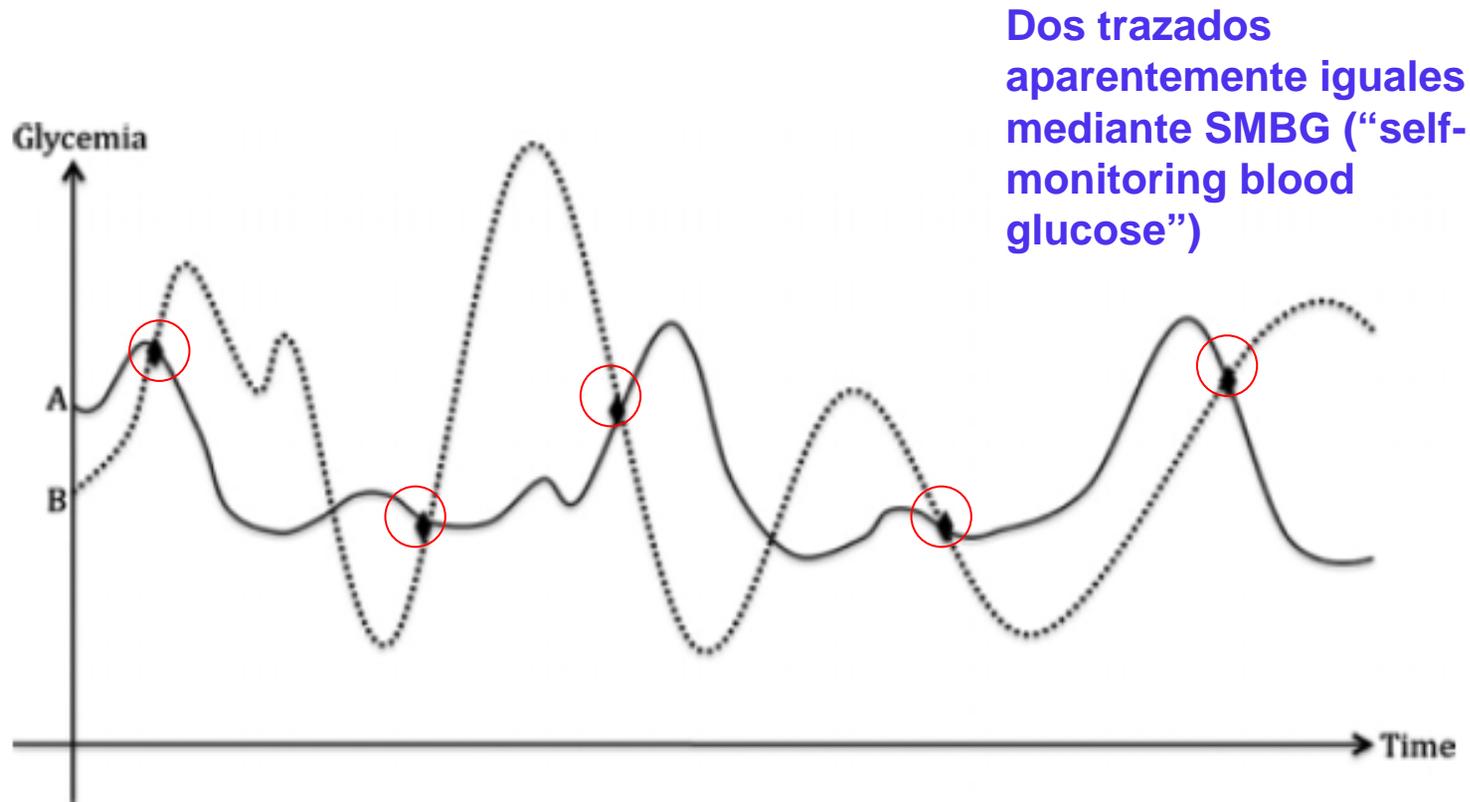
## ¿Cómo valorar la variabilidad glucémica?

Index	References	Note
M-value and adjusted M-value "J"-index	Schlichtkrull <i>et al.</i> [58], Bischof <i>et al.</i> [59] Wojcicki [60]	Arbitrary cutoffs for administration of the formula Incorporates mean and variability in one formula; not validated for CGMS data
MAGE	Service <i>et al.</i> [61]	Arbitrary definition of peaks and nadirs; ignores a large percentage of glycemic swings
MODD	Molnar <i>et al.</i> [62]	Evaluates inter-day variability
CONGAn	McDonnell <i>et al.</i> [63]	Objective and not arbitrary
BG rate	McCall <i>et al.</i> [64]	Allows to measure 'velocity' of glycemic swings
ADRR	Kovatchev <i>et al.</i> [65]	Based on SMBG data
LBGi	Kovatchev <i>et al.</i> [66]	Index of frequency and severity of hypoglycemias
HBGI	Kovatchev <i>et al.</i> [67]	Index of frequency and severity of hyperglycemias
GRADE	Hill <i>et al.</i> [68]	Not objective
Standard deviation		Simply but reductive
Coefficient of variation		Simply but reductive

CGMS, continuous glucose monitor system; SMBG, self-monitoring blood glucose; MAGE, mean amplitude of glycemic excursions; MODD, mean of daily difference; CONGAn, continuous overall net glycemic action; BG, blood glucose; ADRR, average daily risk range; LBGi, low blood glucose index; HBGI, high blood glucose index; GRADE, glycemic risk assessment diabetes equation.

Zaccardi F *et al.* *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25: 199.

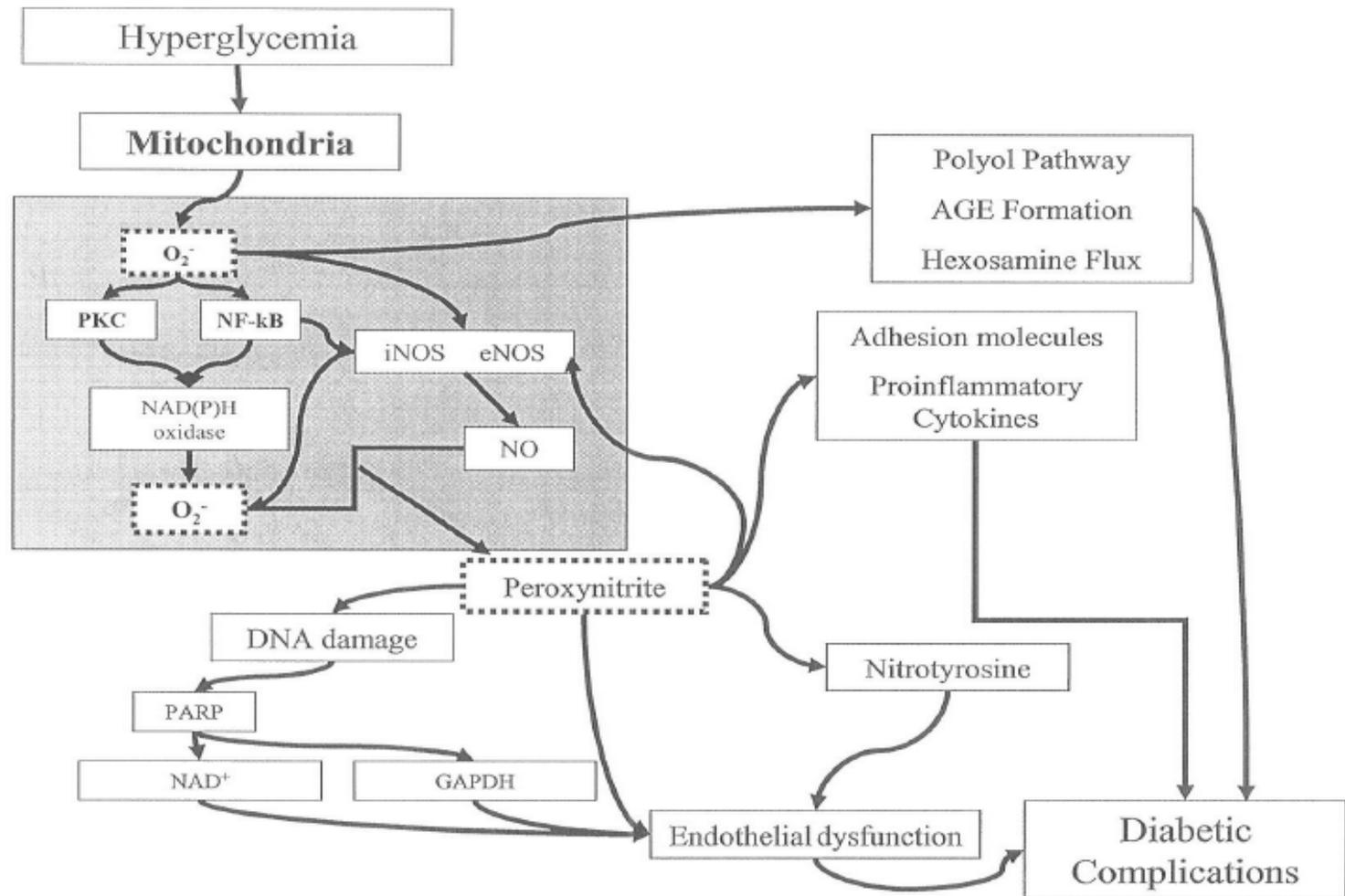
## Necesidad de CGSM (“continuos glucose monitor system”) para valorar correctamente un perfil glucémico



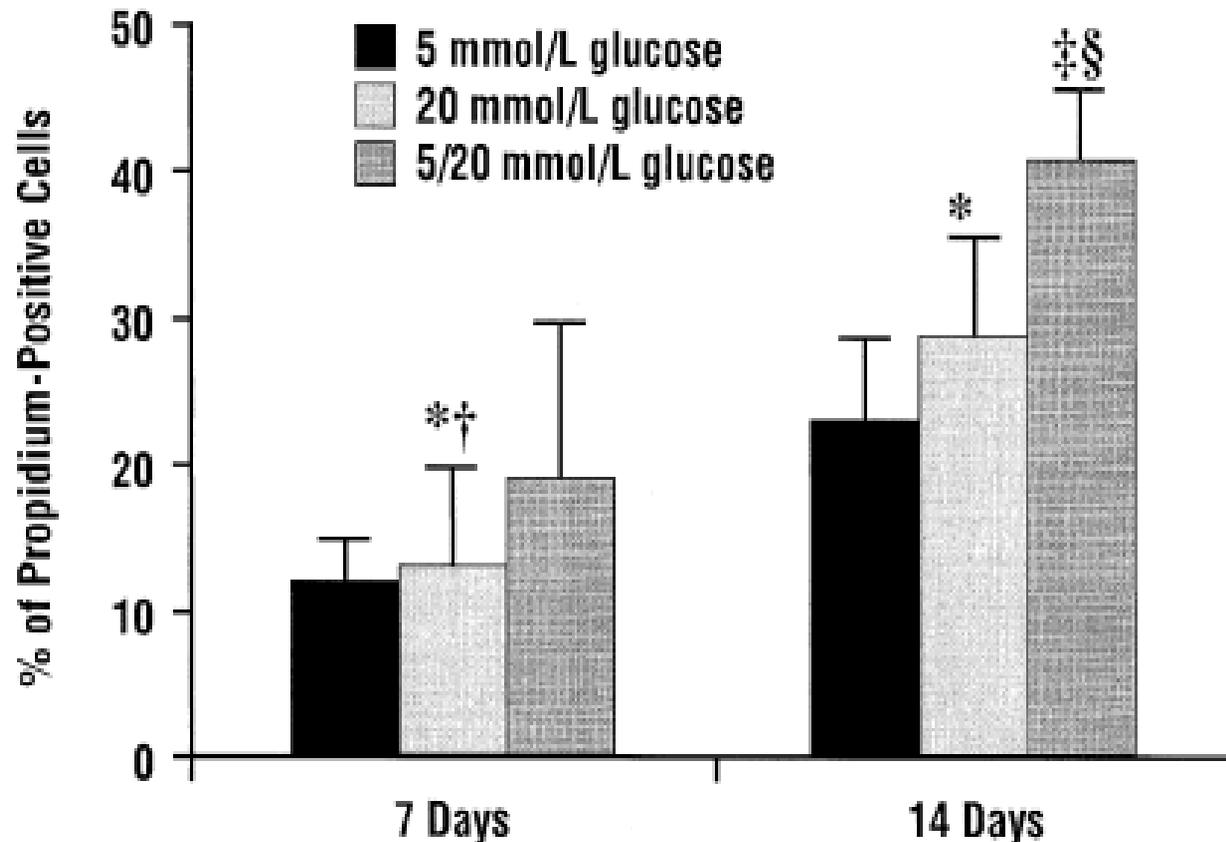
# Variabilidad glucémica

- ¿Qué es y cómo se valora?
- ¿Cuál es la repercusión fisiopatológica y clínica?
- ¿Es factible su empleo como parámetro de control en la práctica clínica diaria?
- ¿Cómo corregirla?

# Hiperglucemia posprandial y complicaciones vasculares.

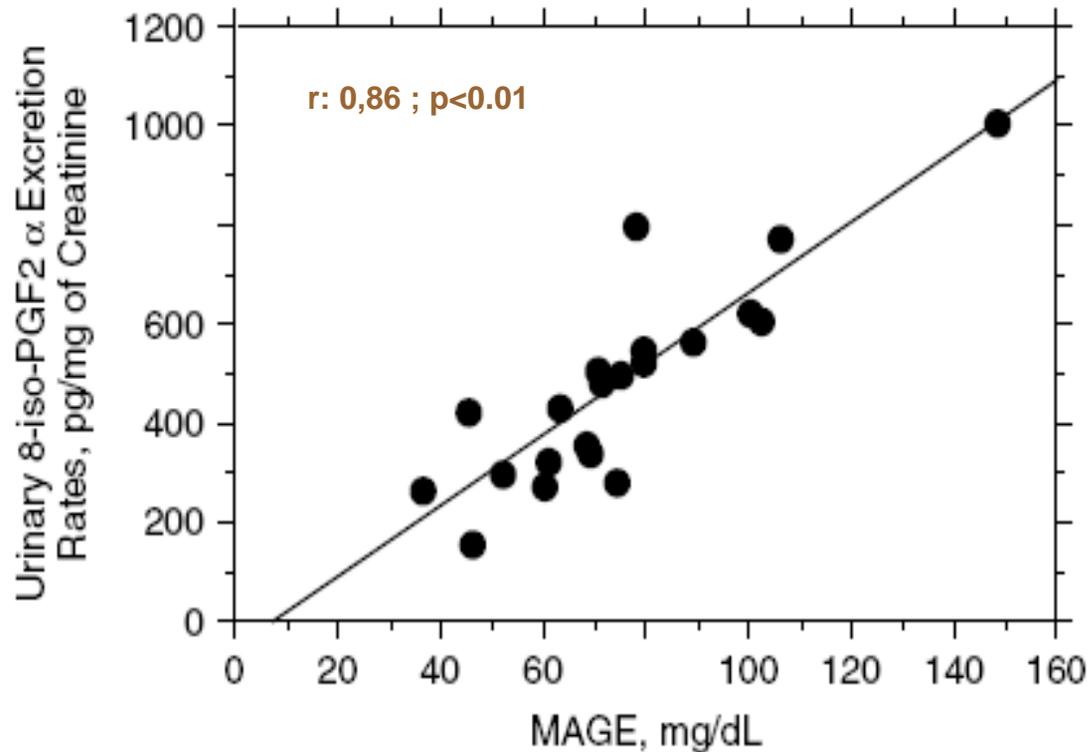


## Influencia nociva de oscilaciones glucémicas (datos experimentales)



**Mortalidad celular de endotelio venoso de cordón umbilical humano en relación con concentraciones bajas, elevadas o variables de glucosa.**  
Risso A et al. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001; 281: E924-E930.

## Relación entre variabilidad glucémica y estrés oxidativo en DM2



21 DM2 tratados con AO

# Estrés oxidativo.

## Influencia de diferentes parámetros glucémicos en DM2

Parámetros	8-Iso PGF <sub>2α</sub>
Glucemia basal	0,410
Glucemia media	0,218
A1c	0,061
MAGE	0,863*
Area glucémica posprandial	0,547*

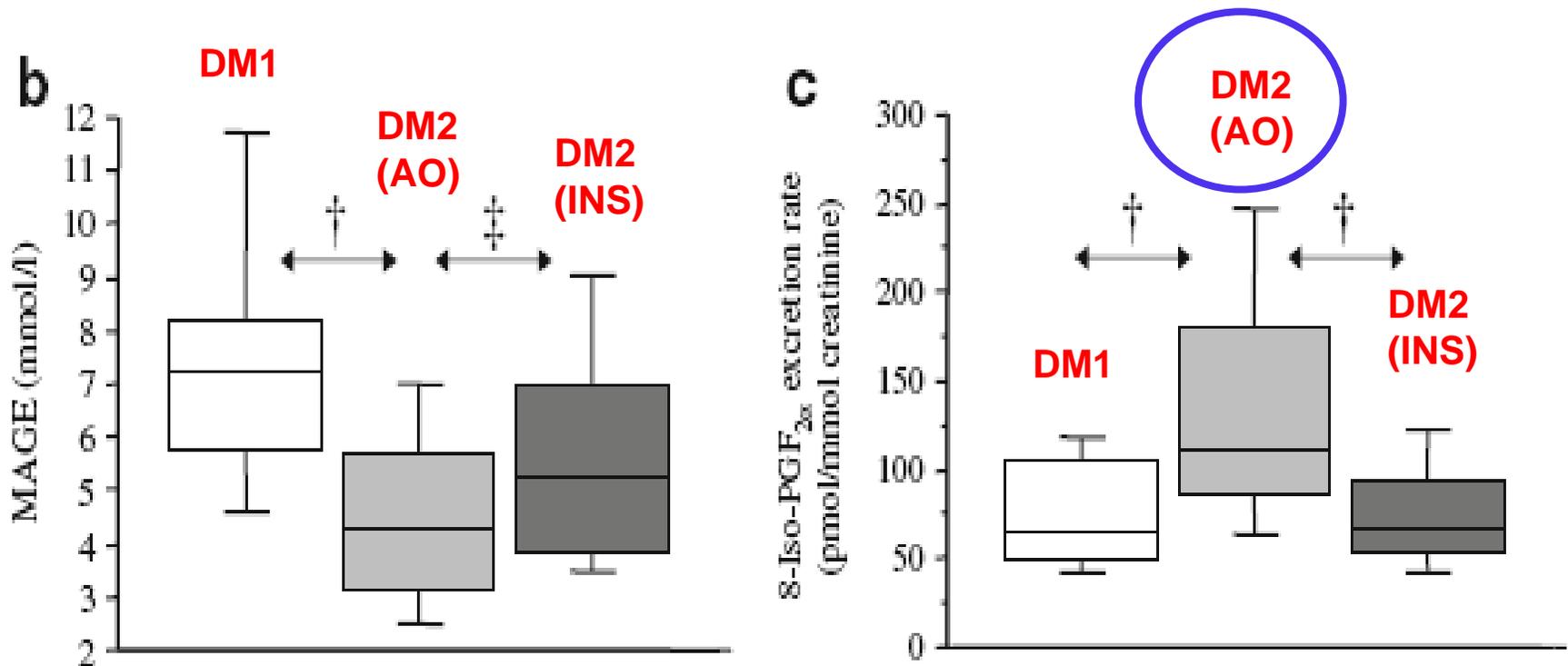
*8-Iso PGF<sub>2α</sub> orina  
(pg/mg.creatinina)*  
+ **DM2**: 482 ± 206  
+ **Control** : 275 ± 85.  
( p<0.001)

**Caso / control: 21 DM2 tratados con AO**

r Pearson  
\* p<0.05

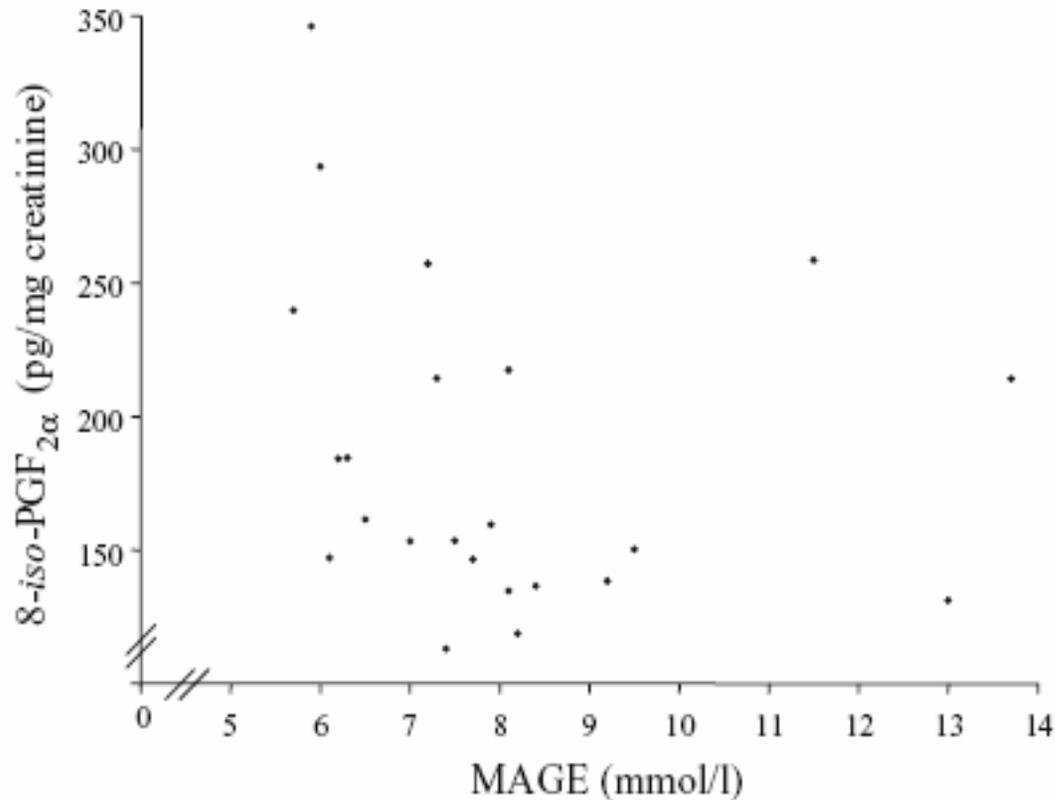
# ¿Contribuye a mejorar el estrés oxidativo el tratamiento insulínico además de la variabilidad glucémica?

Comparación de DM1 , DM2 tratados con antidiabéticos orales y DM2 tratados con insulina



Igual control glucémico (A1c)

## No relación entre variabilidad glucémica y estrés oxidativo en DM1



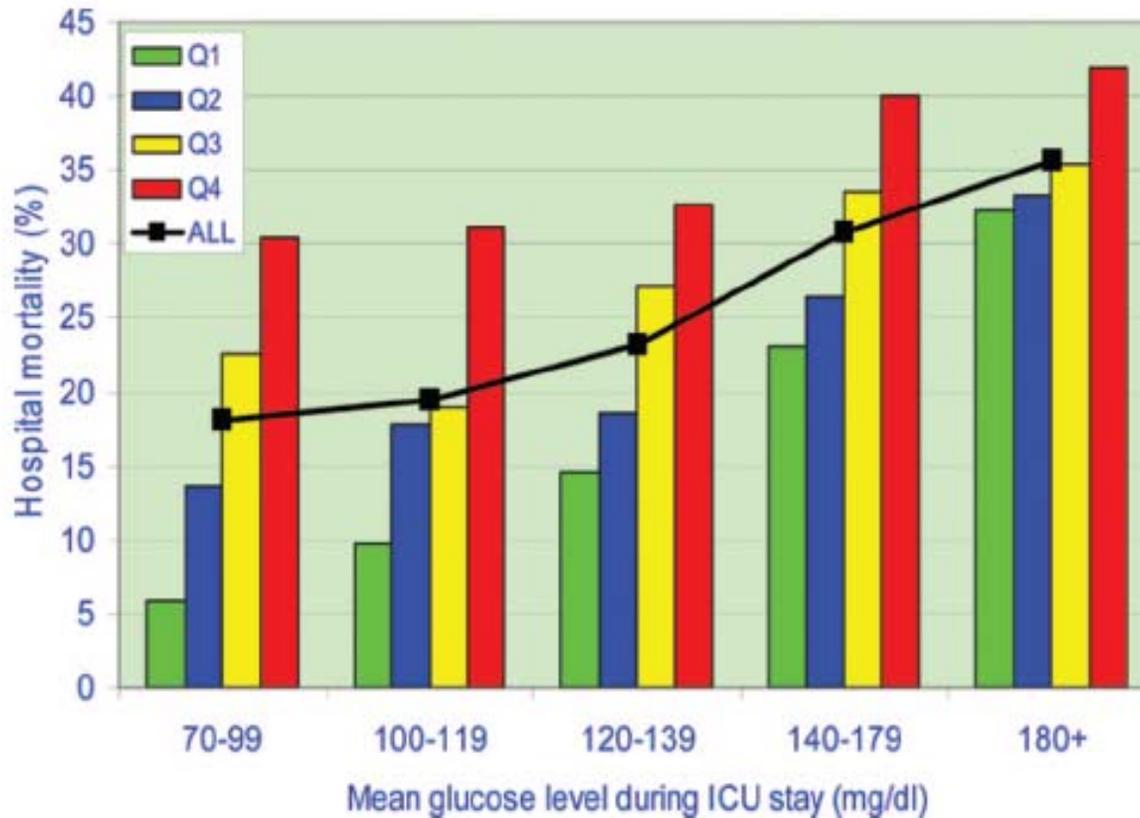
# **Efectos perjudiciales de la hiperglucemia posprandial**

- **Factor de riesgo independiente para enfermedad macrovascular (nivel 1)**
- **Aumento de riesgo de retinopatía (nivel 2)**
- **Engrosamiento íntima-media crótida (nivel 2)**
- **Estrés oxidativo, inflamación y disfunción endotelial (nivel 2)**
- **Flujo sanguíneo miocárdico (nivel 2)**
- **Riesgo de cáncer (nivel 2)**
- **Función cognitiva en ancianos (nivel 2)**

# Repercusión clínica de la variabilidad glucémica

- **Relación con mortalidad en DM2 (Muggeo, 2000)**
- **Relación con mortalidad en UCI (Egi, 2006 ;Krinsley , 2008; Lundelin ,2009) y en quemados graves (Pidcoke HF, 2009)**
- **Relación con macrosomía fetal (Herranz, 2007)**
- **No relación con complicaciones microvasculares ó neuropatía en DM1.(Kilpatrick, 2006. Siegelaar,2009 ) y datos aislados (Gimeno-Orna, 2003) ó no concluyentes en DM2 (Heart2D Trial, 2009)**
- **Predictibilidad de hipoglucemias en DM1 (Kilpatrick,2007) y DM2 ( Murata, 2004).**

# Variabilidad glucémica (cuartiles de SD) y mortalidad de pacientes en UCI



Q1, Q2, Q2 ,Q4 (cuartiles de SD)

Krinsley JS . Crit Care Med 2008;36:3008.

# Variabilidad glucémica y macrosomía fetal (LGA)

	OR	95 % CI	p
Media glucemia 3º tr. (mmol/l)	3,35	1,47-7,68	0.004
Media glucemia preprandial 3º tr. (mmol/l)	2,97	1,31-6,73	0.009
Media glucemia posprandial 3º tr. (mmol/l)	2,03	1,14-3,60	0.016
Porcentaje valores glucosa 3º tr. > objetivo *	1,00	1,02-1,15	0,005

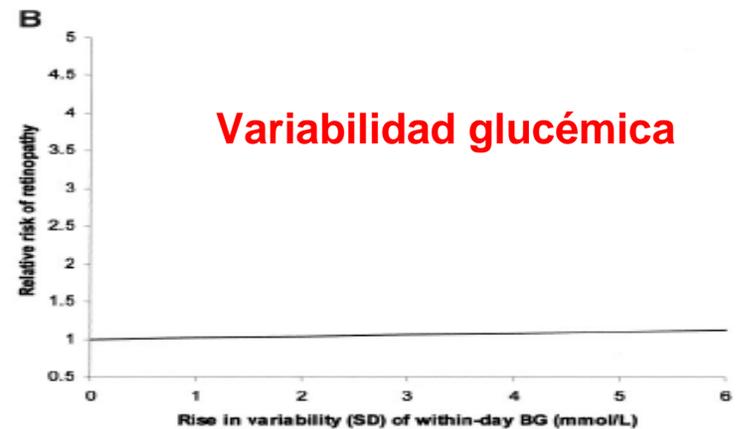
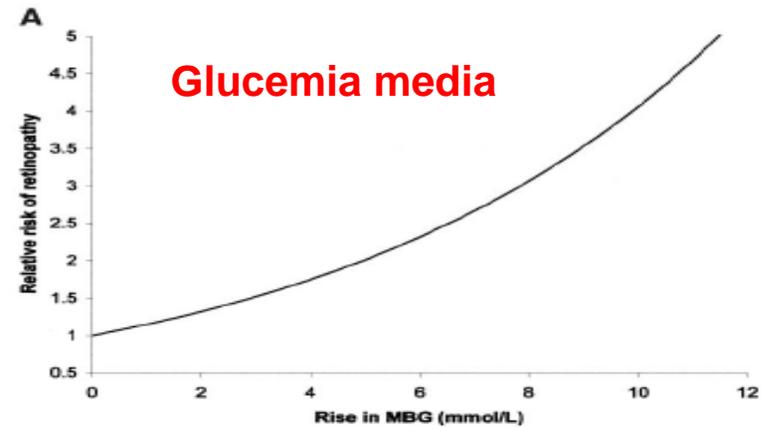
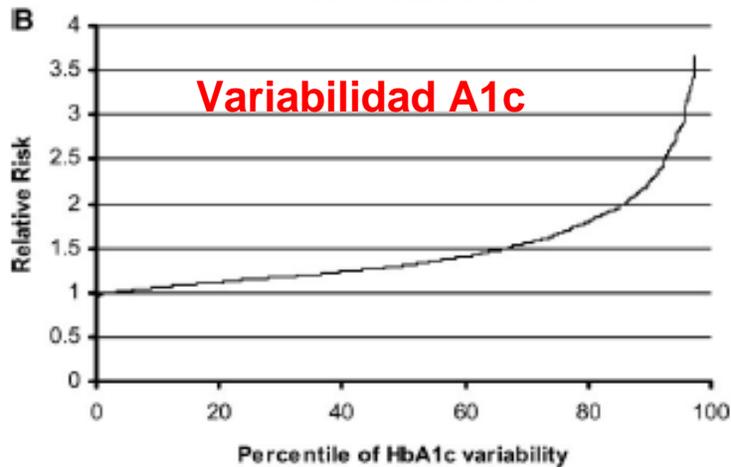
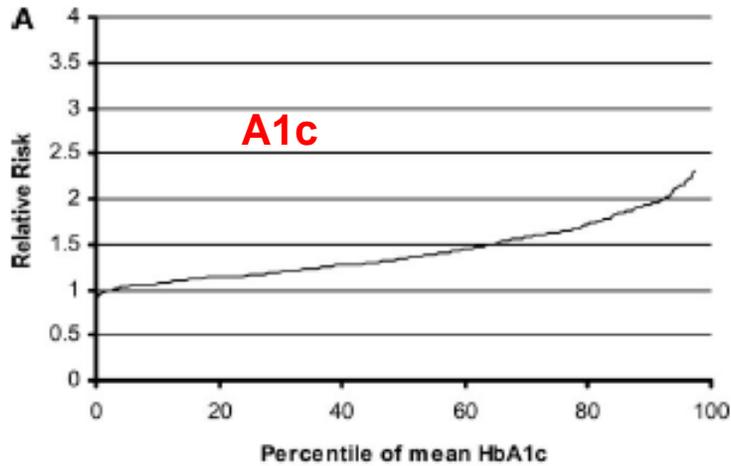
\* **Regresión logística múltiple (único factor predictivo de LGA)**

Maternal third trimester hyperglycaemic excursions predict large-for-gestational-age infants in type 1 diabetic pregnancy

Lucrecia Herranz \*, Luis F. Pallardo, Natalia Hillman, Pilar Martin-Vaquero, Africa Villarroel, Alberto Fernandez

Diabetes Research and Clinical Practice 75 (2007) 42-46

**La variabilidad de A1c (control largo plazo) pero no la variabilidad glucémica (control corto plazo) influye en DM1 en el desarrollo de complicaciones microangiopáticas**



# La variabilidad glucémica es un factor predictivo de riesgo ulterior de hipoglucemia

- **A1c, glucemia media y VG presentan un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipoglucemia en DM1 en DCCT (Kilpatrick ES et al. Diabetologia 2007; 50: 2553).**
- **El riesgo de hipoglucemia en DM2 se relaciona más con la VG que con la glucemia media (Murata GH et al. Arch Intern Med 2004; 164: 1445)**

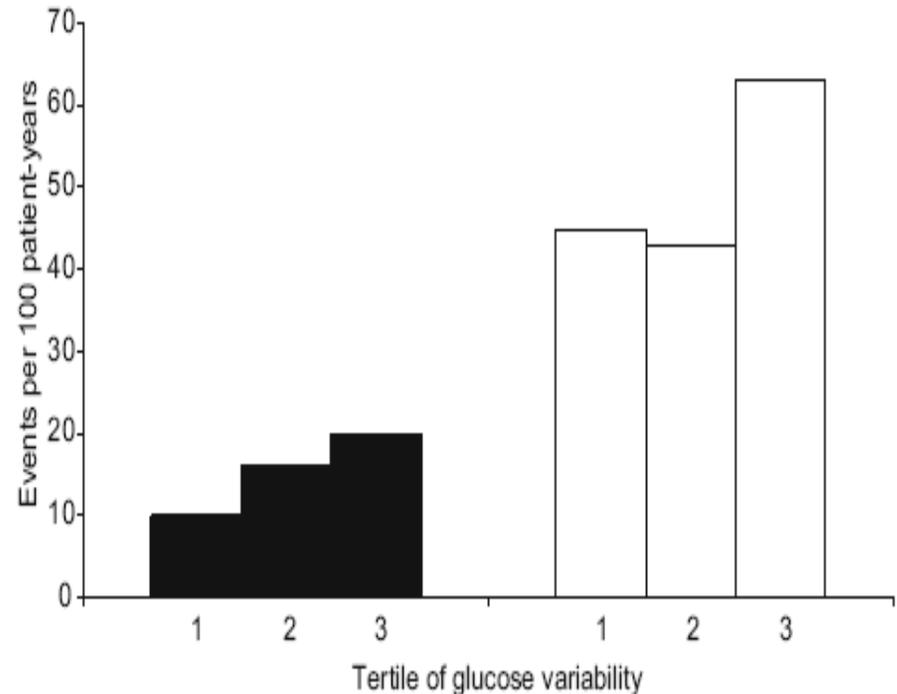


Fig. 1 Rate of hypoglycaemia in the DCCT treatment groups (conventional, closed bars; intensive, open bars) according to tertiles of glucose variability (SD) throughout the study

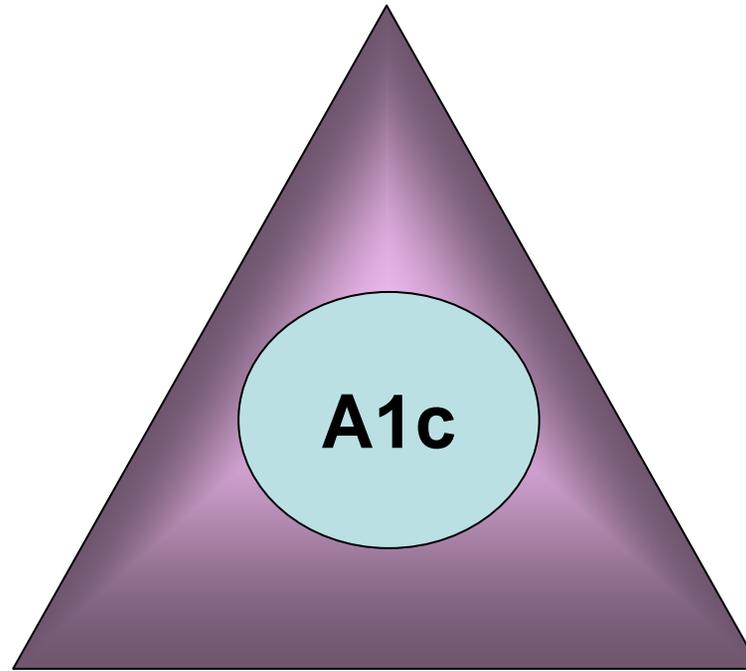
**Kilpatrick ES et al (DCCT) .  
Diabetologia 2007; 50:2553**

# Variabilidad glucémica

- ¿Qué es y cómo se valora?
- ¿Cuál es la repercusión fisiopatológica y clínica?
- ¿Es factible su empleo como parámetro de control en la práctica clínica diaria?
- ¿Cómo corregirla?

# Valoración del control glucémico

**Fluctuaciones glucémicas  
(variabilidad)**

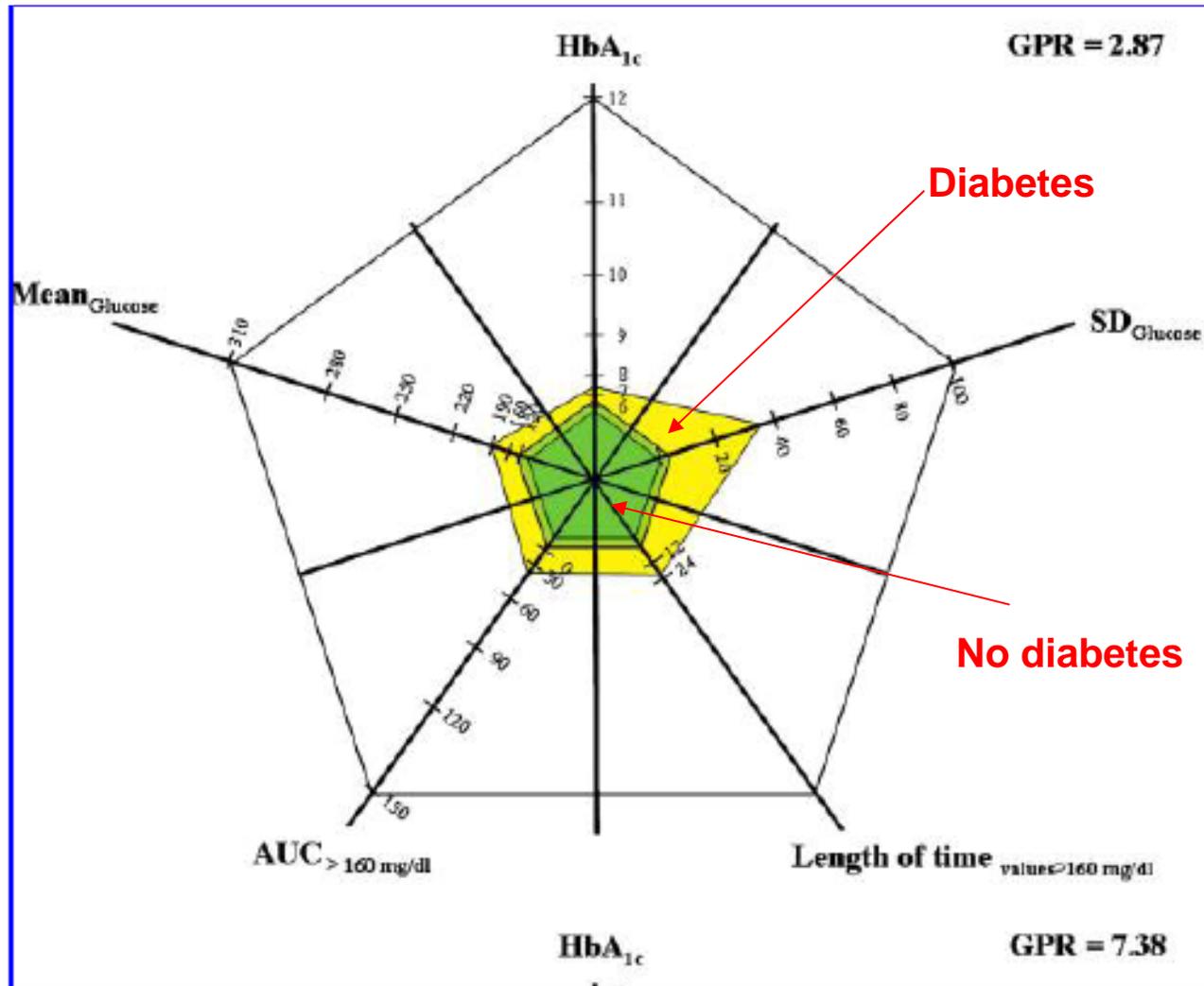


**Glucemia basal**

**Glucemia posprandial**

**TRIADA GLUCEMICA**

# The "Glucose Pentagon"



# Dificultad de valorar glucemia posprandial

- Hora posprandial (1 ó 2 horas)
  - Composición dieta previa
  - Actividad física posingesta
  - Motilidad gástrica
  - Recomendaciones variables según Consensos para su utilización
- \* **ADA (2009):** Control de glucemia posprandial cuando A1c > 7 % y glucemia basal normal

# ¿Es factible en la práctica la valoración de la variabilidad glucémica ?

- **Complejidad de la mayor parte de los índices para su valoración**
- **Implica el uso preferente de CGMS , con las correspondientes dificultades (coste económico, calibración, glucosa tisular, “real-time display” )...**
- **Necesidad de estimular progresivamente el empleo de CGMS en DM2 (estudio de variabilidad glucémica ,motivo pedagógico, ajuste de tratamiento insulínico)**

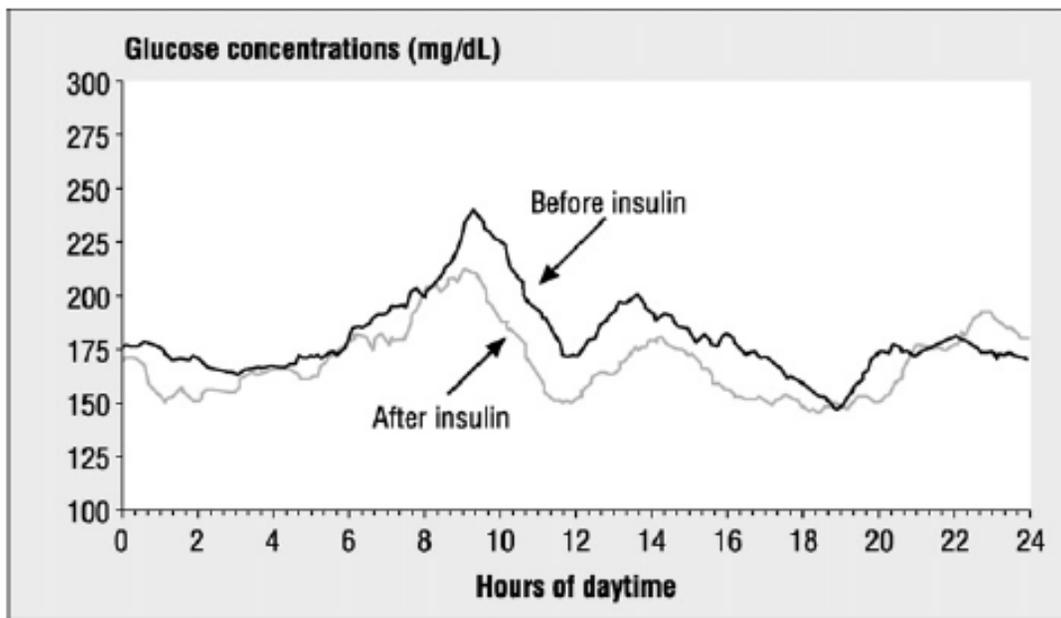
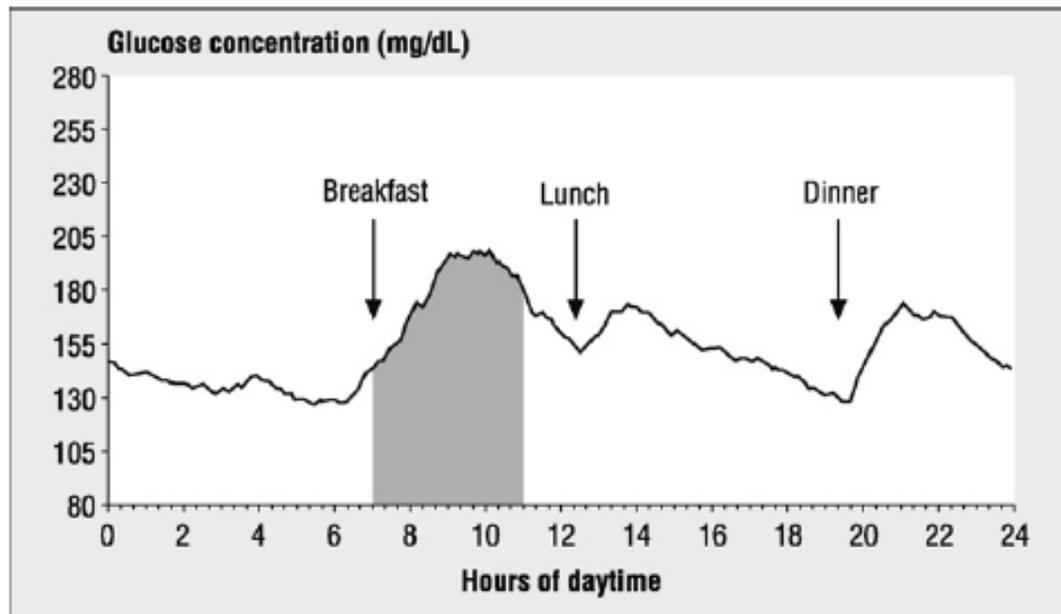
# Variabilidad glucémica

- ¿Qué es y cómo se valora?
- ¿Cuál es la repercusión fisiopatológica y clínica?
- ¿Es factible su empleo como parámetro de control en la práctica clínica diaria?
- ¿Cómo corregirla?

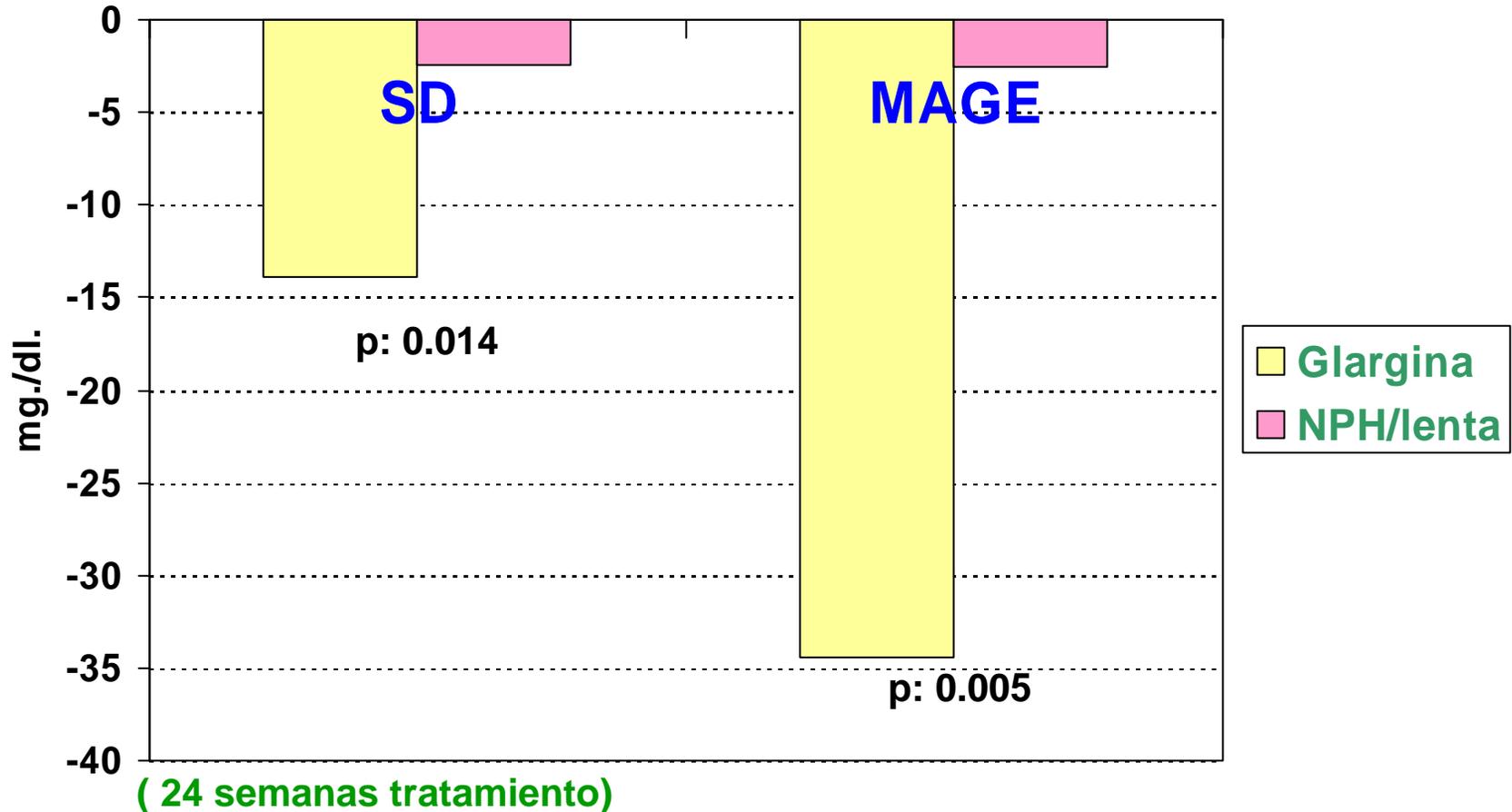
# Posibles aproximaciones terapéuticas para el control de la variabilidad glucémica

- **Control específico de la glucemia posprandial**
  - \* Dietas con bajo índice glucémico . Acarbosa . Glinidas . Inhibidores DPP-4 . Análogos GLP-1 . Análogos insulina rápida. Pramlintide .
- **Control variabilidad glucémica.**
  - \* Uso preferente de análogos de acción rápida (Anderson J, 1997 ;Monnier L. 2007; )
  - \* Uso de análogos de acción lenta (glargina ó detemir) frente a insulina NPH en DM1 y DM2 (White NH, 2009. Haak ,2004 )
  - \* Exenatide frente a glargina en DM2 (McCall AI , 2009)
  - \* Infusión continua de insulina frente a dosis múltiples de insulina en DM1 (Brutomesso D, 2008)

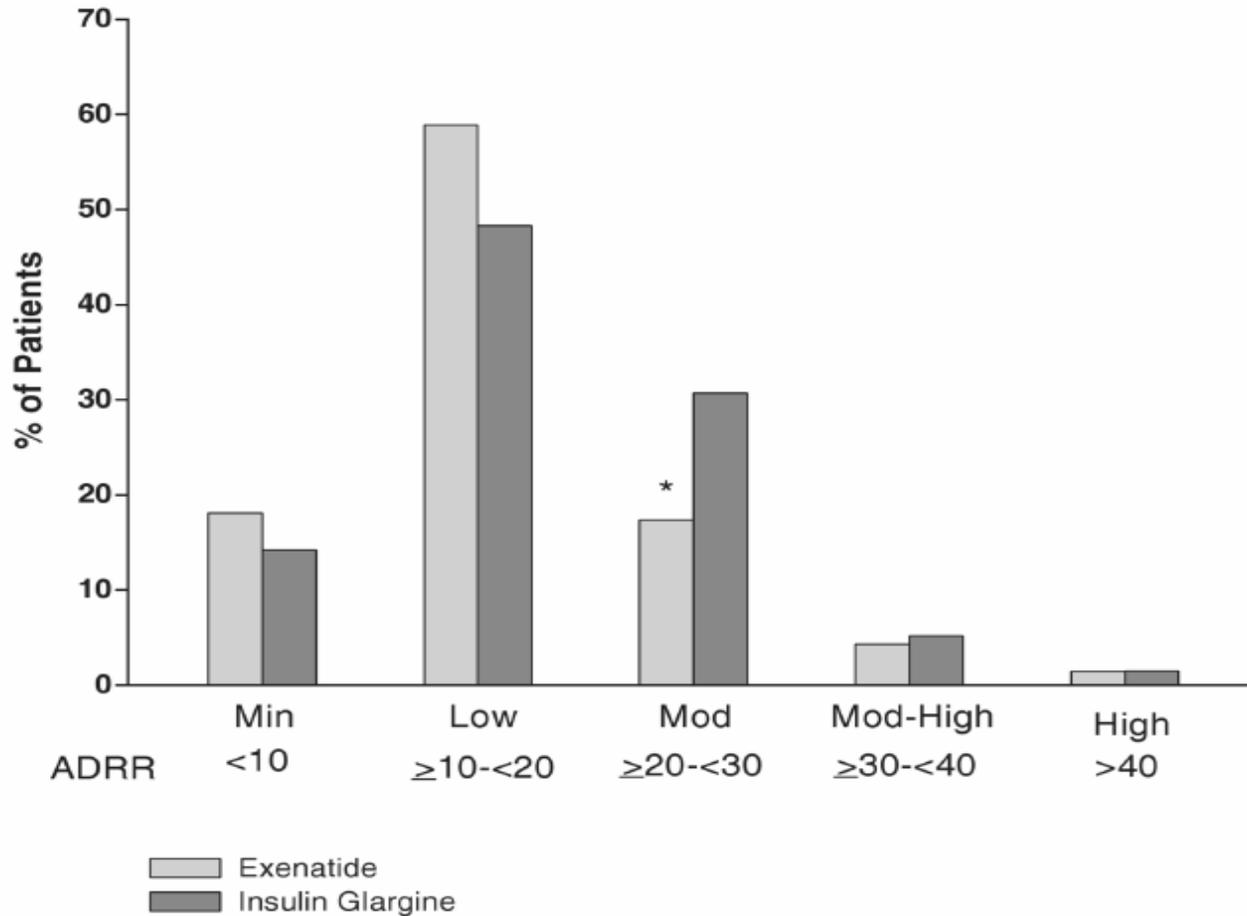
**Mejoría del perfil glucémico diario en DM2 , con adición a AO de insulina aspart pre-desayuno**



# Disminución de variabilidad glucémica en DM1 tratados con insulina glargina vs. insulina NPH ó Lenta



# Mejoría de variabilidad glucémica en DM2 tratados con AO. Comparación de exenatide vs. insulina glargina.



# Variabilidad glucémica.

## Comparación entre CSII y dosis múltiples de insulina

Variable	Unit	CSII (M ± SD)	MDI with glargine (M ± SD)	Mean difference (CSII-MDI)	Mean difference (95% CI)	P-value
Self-monitored blood glucose						
Morning	mmol/l	8.4 ± 3.8	8.8 ± 4.1	-0.49	-1.07, 0.08	0.087
Before lunch	mmol/l	7.4 ± 3.1	8.0 ± 3.4	-0.59	-1.06, -0.14	0.011
Before evening meal	mmol/l	7.9 ± 3.7	8.7 ± 4.0	-0.66	-1.17, -0.13	0.014
All day measurements	mmol/l	8.2 ± 3.8	8.5 ± 3.9	-0.35	-0.62, -0.08	0.012
Blood glucose standard deviation						
Morning	mmol/l	3.3 ± 0.9	3.7 ± 0.8	-0.40	-0.71, -0.10	0.011
Before lunch	mmol/l	2.8 ± 0.8	3.0 ± 0.9	-0.20	-0.48, 0.08	0.152
Before evening meal	mmol/l	3.4 ± 1.1	3.5 ± 1.0	-0.06	-0.33, 0.21	0.678
All day measurements	mmol/l	3.5 ± 0.8	3.7 ± 0.7	-0.18	-0.37, 0.004	0.054
MAGE	mmol/l	7.1 ± 2.0	7.7 ± 1.9	-0.54	-0.99, -0.11	0.016
Labiality index	[(mmol/l) <sup>2</sup> /h] × week	310.5 ± 89.2	331.3 ± 94.2	-20.8	-35.06, -6.56	0.005
ADRR	BG risk*	25.52 ± 7.95	26.93 ± 6.88	-1.40	-3.35, 0.55	0.153

Measurements taken during the last month of CSII or MDI with glargine.

MAGE, Mean amplitude of glycaemic excursions; ADRR, average daily risk range; MDI, multiple daily injections; CSII, continuous subcutaneous insulin infusion.

\*BG Risk calculated according to reference 21. *n* = 39. Paired *t*-test.

# Conclusiones

1. La **variabilidad glucémica (VG)** se relaciona en estudios experimentales con estrés oxidativo, al igual que ocurre en DM2 tratados con AO; no así en DM2 tratados con insulina ó en DM1.
2. La VG se relaciona con mortalidad en pacientes no diabéticos ingresados en UCI y puede actuar como factor predictivo de hipoglucemias en DM1 y DM2
3. No hay evidencia firme de que constituya un factor predictivo en cuánto al desarrollo de complicaciones vasculares ó neuropáticas en DM1 y DM2.
4. La VG es difícil de estandarizar , y las modalidades de valoración son en muchos casos sofisticadas (necesidad de monitorización continua de glucosa) , siendo difícil de implantar en el control metabólico convencional rutinario de la diabetes, especialmente en la DM2.