

# Hiperglucemia posprandial y variabilidad glucémica: nuevos objetivos de control en la diabetes

## *Postprandial hyperglycemia and glycemic variability: new targets in diabetes management*

F.J. Ampudia-Blasco

Unidad de Referencia de Diabetes. Hospital Clínico Universitario. Valencia

### Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por la presencia de hiperglucemia de ayuno y posprandial. Actualmente, la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) se considera el patrón de referencia en la evaluación del control glucémico en pacientes con diabetes. Los estudios de intervención en la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 demostraron de forma concluyente que reducir la HbA<sub>1c</sub> a menos del 7% previene la aparición/progresión de las complicaciones crónicas. Adicionalmente, otros estudios epidemiológicos y de intervención preliminares han demostrado que la hiperglucemia posprandial es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular. La hiperglucemia crónica sostenida produce una glicación proteica excesiva, pero también los pacientes diabéticos presentan a diario fluctuaciones agudas de la glucemia (variabilidad glucémica). Estas situaciones pueden activar el estrés oxidativo y contribuir a la disfunción endotelial, que puede desempeñar también un papel en el desarrollo de las complicaciones diabéticas. De hecho, en los pacientes diabéticos, muchos factores de riesgo cardiovascular son modificados en el periodo posprandial, y están afectados directamente por las oscilaciones agudas de la glucemia. Por tanto, reducir la hiperglucemia posprandial y la variabilidad glucémica se considera actualmente una prioridad terapéutica, y debe incluirse en la estrategia de prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular en la diabetes.

**Palabras clave:** diabetes mellitus, diabetes tipo 2, hiperglucemia posprandial, variabilidad glucémica, enfermedad cardiovascular.

### Abstract

Type 2 diabetes is characterized by the presence of both fasting and postprandial hyperglycemia. Currently, glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) is considered the «gold standard» for assessing glycemic control in patients with diabetes. Interventional studies in type 1 and type 2 diabetes have conclusively demonstrated that reducing HbA<sub>1c</sub> to <7% prevent appearance and progression of chronic complications. Additionally, other epidemiological studies and preliminary intervention studies have shown that postprandial hyperglycemia is an independent risk factor for cardiovascular disease. Sustained chronic hyperglycemia produces excessive protein glycation, but people with diabetes suffers also from daily acute glucose fluctuations, i.e. glucose variability. Acute changes of blood glucose may activate oxidative stress and contribute to endothelial dysfunction, which may also play a role in the development of diabetic complications. In fact, in diabetic subjects, most of the cardiovascular risk factors are modified in the postprandial period, being affected directly by acute oscillations of blood glucose. Therefore, reducing postprandial hyperglycemia and glucose variability are now recognized as a treatment priority and should form part of the strategy for prevention and management of cardiovascular disease in diabetes.

**Keywords:** diabetes mellitus, type 2 diabetes, postprandial hyperglycemia, glucose variability, cardiovascular disease.

Fecha de recepción: 4 de enero de 2010  
Fecha de aceptación: 5 de enero de 2010

### Correspondencia:

F.J. Ampudia-Blasco. Unidad de Referencia de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario. Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. Correo electrónico: Francisco.J.Ampudia@uv.es

### Lista de acrónimos citados en el texto:

ACCORD: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; ADRR: *average daily risk range*; ADVANCE: The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation; CGM: *continuous glucose monitoring* (monitorización continua de la glucosa); CONGA: *continuous overall net glycemic action*; DCCT: Diabetes Control and Complications Trial; DE: desviación estándar; DECODE: Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe; DPP-4: *dipeptidyl-peptidase-4* (enzima dipeptidil-peptidasa 4); ECV: enfermedad cardiovascular; GIP: *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*; GLP-1: *glucagon-like peptide-1*; GRADE: *glycemic risk assessment diabetes equation*; HbG1: *high blood glucose index*; HEART2D: Hyperglycemia and its Effect After Acute Myocardial Infarction on Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus; IDF: International Diabetes Federation; IMT: *intima-media thickness*; LBGI: *low blood glucose index*; MAGE: *mean amplitude of glycemic excursion*; MODD: *mean of daily differences*; SD: *standard deviation*; SDT: *total standard deviation* (desviación estándar total); SDw: *within-day standard deviation* (desviación estándar diaria); SMBG: *self-monitoring of blood glucose* (automonitorización de la glucemia); STOP-NIDDM: Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus.

### Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se caracteriza por la presencia de hiperglucemia de ayuno e hiperglucemia posprandial. Ambas situaciones son consecuencia de diversas alteraciones metabólicas<sup>1</sup>. Tanto la secreción inapropiada de insulina como la resistencia a la insulina se consideran los defectos fisiopatológicos más importantes. Recientemente, se han descrito otras hormonas glucorreguladoras, como el GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) y el GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*), que parecen tener también un papel relevante en la patogenia de la diabetes tipo 2<sup>2</sup>. Las alteraciones en la secreción de estas hormonas gastrointestinales parecen contribuir significativamente a la hiperglucemia posprandial asociada a la diabetes.

La hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) se considera actualmente el patrón de referencia en la evaluación del control glucémico en los pacientes con diabetes. Es un marcador de la exposición glucémica global, e integra tanto la hiperglucemia de ayuno como la hiperglucemia posprandial. Los estudios de intervención en pa-

cientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y DM2 han demostrado, de forma concluyente, que reduciendo la HbA<sub>1c</sub> a menos del 7% se puede prevenir la aparición y la progresión de las complicaciones crónicas, en particular las complicaciones microvasculares<sup>3,4</sup>. La hiperglucemia crónica induce una glicación proteica excesiva. Además, los pacientes con diabetes pueden verse afectados también por las fluctuaciones glucémicas agudas, que ocurren a diario, y que se engloban dentro del término de «variabilidad glucémica»<sup>5</sup>. Las fluctuaciones agudas de la glucosa pueden activar el estrés oxidativo y producir disfunción endotelial, alteraciones que podrían tener también un papel en el desarrollo de las complicaciones crónicas de la diabetes<sup>6</sup>.

Por ello, actualmente se considera prioritario reducir la hiperglucemia posprandial y la variabilidad glucémica en el tratamiento de la DM2. Los fármacos que actúan disminuyendo las excursiones glucémicas posprandiales, como los agonistas del receptor de GLP-1 y los inhibidores de la enzima dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4), son especialmente interesantes en la disminución de la variabilidad glucémica. Ambos incrementan la secreción de insulina y disminuyen la secreción de glucagón en respuesta a la ingesta, de forma glucosa-dependiente. Esta revisión está centrada en destacar la importancia creciente de la hiperglucemia posprandial y la variabilidad glucémica en el desarrollo de las complicaciones crónicas de la diabetes.

## Hiperglucemia posprandial

Los pacientes con diabetes presentan una elevada incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV). También la hiperglucemia no controlada parece estar relacionada con el desarrollo de la ECV<sup>7</sup>. Además, datos recientes parecen relacionar las alteraciones del estado posprandial con el desarrollo de la aterosclerosis<sup>8</sup>. Después de las comidas, los pacientes con diabetes pueden presentar amplias oscilaciones de la glucemia. Estos picos hiperglucémicos posprandiales podrían ser relevantes en el desarrollo de las complicaciones crónicas de la diabetes. Recientemente, se ha definido la hiperglucemia posprandial (postingesta) como un valor de glucosa plasmática >140 mg/dL (7,8 mmol/L) 2 horas después de la ingesta de comida<sup>9</sup>. En esta revisión se resumen los datos epidemiológicos y algunos resultados preliminares de estudios de intervención que sugieren que la hiperglucemia posprandial puede asociarse con un riesgo incrementado de ECV, así como los mecanismos fisiopatológicos propuestos relacionados con esta alteración.

## Evidencias procedentes de estudios epidemiológicos

La hiperglucemia posprandial es un fenómeno frecuente en pacientes con DM1 y DM2. Puede estar presente incluso cuando el control metabólico global, en función de los niveles de HbA<sub>1c</sub>, es satisfactorio<sup>10</sup>. Diversos estudios epidemiológicos han demostrado una asociación robusta entre la ECV y la hiperglucemia posprandial o después de la sobrecarga oral de glucosa. Los datos del Hoorn Study<sup>11</sup>, del Honolulu Heart Study<sup>12</sup>, del Chicago Heart Study<sup>13</sup> y, más recientemente, del estudio DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe)<sup>14</sup> han demostrado de forma concluyente que los niveles

**Tabla 1. Estudios epidemiológicos en los que se observa una asociación entre la hiperglucemia posprandial y el riesgo de enfermedad cardiovascular**

Hoorn Study <sup>11</sup>	Glucemia 2 h posprandial mejor predictora de mortalidad que HbA <sub>1c</sub>
Honolulu Heart Program <sup>12</sup>	Glucemia 1 h posprandial como predictora de la enfermedad coronaria
Chicago Heart Study <sup>13</sup>	Glucemia 2 h tras la sobrecarga de glucosa como predictora de mortalidad global
DECODE <sup>14</sup>	Unos valores elevados de glucosa a las 2 h tras la sobrecarga de glucosa se asocian a un mayor riesgo de muerte, con independencia de la glucemia en ayunas
Coutinho et al. <sup>15</sup>	La glucemia a las 2 h se asocia a enfermedad coronaria
Cavalot et al. <sup>18</sup>	La hiperglucemia a las 2 h postingesta, pero no la hiperglucemia basal, es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2

de glucosa plasmática medidos a las 2 horas después de una sobrecarga oral de glucosa son potentes predictores del riesgo cardiovascular (tabla 1). Adicionalmente, el metaanálisis de Coutinho et al.<sup>15</sup> ha demostrado que la relación entre los niveles de glucosa y el riesgo cardiovascular es progresiva, y se extiende más allá del umbral diagnóstico de diabetes. Estas observaciones se han confirmado en otros metaanálisis recientes<sup>16,17</sup>. Finalmente, un estudio actual ha confirmado que la hiperglucemia posprandial es un factor de riesgo independiente de ECV en la DM2<sup>18</sup>.

Adicionalmente, otros estudios recientes sugieren también una relación causal entre la hiperglucemia posprandial y la retinopatía diabética, la disfunción cognitiva en personas ancianas y algunos tipos de cáncer. Estos aspectos se encuentran resumidos en una excelente guía clínica sobre este tema de la International Diabetes Federation (IDF)<sup>9</sup>.

## Evidencias procedentes de estudios de intervención

Algunos datos sugieren que el tratamiento con fármacos que reducen la hiperglucemia posprandial podría disminuir las complicaciones vasculares de la diabetes. En pacientes con intolerancia oral a la glucosa, el tratamiento de la hiperglucemia posprandial con acarbosa, un inhibidor de las  $\alpha$ -glucosidasas, disminuye la hiperglucemia después de la ingesta, dificultando la absorción de glucosa en el intestino delgado. Este fármaco parece reducir la incidencia de nuevos episodios cardiovasculares y disminuye la hipertensión arterial, tal como se demuestra en el estudio STOP-NIDDM (Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus)<sup>19</sup>. Estos hallazgos han sido confirmados también en un metaanálisis reciente, en el que se incluyeron únicamente pacientes con DM2 tratados con acarbosa<sup>20</sup>.

Sin embargo, el reciente estudio HEART2D (Hyperglycemia and its Effect After Acute Myocardial Infarction on Cardiovascular

Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) no ha demostrado ningún beneficio del tratamiento de la hiperglucemia posprandial en la reducción de episodios cardiovasculares en pacientes diabéticos de alto riesgo, que fueron incluidos en el estudio hasta 21 días después de su ingreso hospitalario por un infarto agudo de miocardio<sup>21</sup>. Sin embargo, a pesar de que el estudio no tuvo la potencia estadística suficiente ni se alcanzaron las diferencias predeterminadas en la hiperglucemia posprandial (tan sólo 14 mg/dL en vez de 45 mg/dL, tal como estaba planeado), en él se sugiere que la reducción de la hiperglucemia posprandial parece tener un valor limitado, al menos en pacientes con DM2 avanzada. Estos resultados parecen estar en la línea de los hallazgos del estudio ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group)<sup>22</sup> y del estudio ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation)<sup>23</sup>.

Además, el tratamiento de la hiperglucemia posprandial con acarbosa no parece evitar la progresión de la DM2, al menos en las etapas iniciales de esta enfermedad<sup>24</sup>. Estos datos contrastan con las evidencias encontradas en pacientes con intolerancia oral a la glucosa en el estudio STOP-NIDDM<sup>25</sup>, lo que indica que son otros factores los que podrían tener un papel más relevante en la progresión de la diabetes de inicio reciente.

### Repercusiones biológicas del tratamiento de la hiperglucemia posprandial

La hiperglucemia posprandial induce estrés oxidativo, inflamación y disfunción endotelial. Las fluctuaciones glucémicas después de las comidas provocan un mayor grado de estrés oxidativo en pacientes con diabetes que en los individuos sin diabetes<sup>26</sup>. Además, la hipertrigliceridemia y la hiperglucemia después de las comidas en la diabetes incrementan los niveles plasmáticos de diversas moléculas de adhesión, como ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina, que podrían desempeñar un papel relevante en el inicio del proceso de aterosclerosis<sup>27</sup>. Finalmente, también la hiperglucemia posprandial se ha asociado con el aumento del grosor de la íntima-media carotídea (*intima-media thickness* [IMT]).

La reducción de la hiperglucemia posprandial puede resultar beneficiosa sobre varios marcadores subrogados de la ECV. La disminución más eficaz de la hiperglucemia después de las comidas con repaglinida, un secretagogo de insulina de acción rápida, frente a gliburide (glibenclamida), a pesar de que ambos tratamientos consiguieron reducir la HbA<sub>1c</sub> de forma similar, propició una mayor reducción del IMT carotídeo después de 12 meses<sup>28</sup>. La repaglinida frente a gliburide también disminuyó de forma significativa los niveles de interleucina 6 y proteína C reactiva. En pacientes con intolerancia oral a la glucosa, el empleo de acarbosa se acompañó de una reducción similar en la progresión del IMT carotídeo<sup>29</sup>.

Adicionalmente, reduciendo la hiperglucemia posprandial con análogos de insulina de acción rápida (lispro, aspart) en pacientes con DM1 o DM2, se puede conseguir la disminución de varios marcadores de riesgo cardiovascular, como la nitrotirosina, el metilglicoxal o la 3-deoxiglucosa, mejorar la función endotelial y aumentar el flujo sanguíneo en el miocardio. Los interesados en más detalles sobre este tema pueden consultar la Guía Clínica de la IDF<sup>9</sup>.

### Beneficios en la práctica clínica

Para alcanzar un control glucémico óptimo, es necesario controlar tanto la glucemia basal como la glucemia posprandial. La contribución relativa de la hiperglucemia posprandial parece ser más relevante en pacientes con una DM2 bastante controlada (HbA<sub>1c</sub> <7,3%)<sup>30</sup>. En estos pacientes, las excursiones glucémicas posprandiales podrían representar hasta un 70% de la HbA<sub>1c</sub>, mientras que en aquellos con un peor grado de control glucémico (HbA<sub>1c</sub> >9,3%) la importancia relativa del periodo posprandial podría disminuir hasta representar tan sólo un 40% de la HbA<sub>1c</sub>. Por el contrario, la contribución relativa de la hiperglucemia de ayuno parece incrementarse con el deterioro del control metabólico. En línea con estas observaciones, Monnier et al.<sup>31</sup>, mediante monitorización continua de la glucosa (*continuous glucose monitoring* [CGM]), demostraron que los niveles de glucemia en ayunas permanecen cerca de los valores normales, mientras que la HbA<sub>1c</sub> sea inferior al 8%. Por el contrario, a partir del rango de la normalidad, los niveles de glucosa después del desayuno eran los primeros en elevarse con el incremento de la HbA<sub>1c</sub>, incluso antes del incremento después de la comida o la cena (figura 1). Así, estos estudios apoyan el concepto de que el control de la hiperglucemia de ayuno es necesaria, pero generalmente insuficiente, para conseguir el objetivo de HbA<sub>1c</sub> <7%. Por tanto, el control de la hiperglucemia posprandial resulta esencial para alcanzar los objetivos recomendados de HbA<sub>1c</sub>.

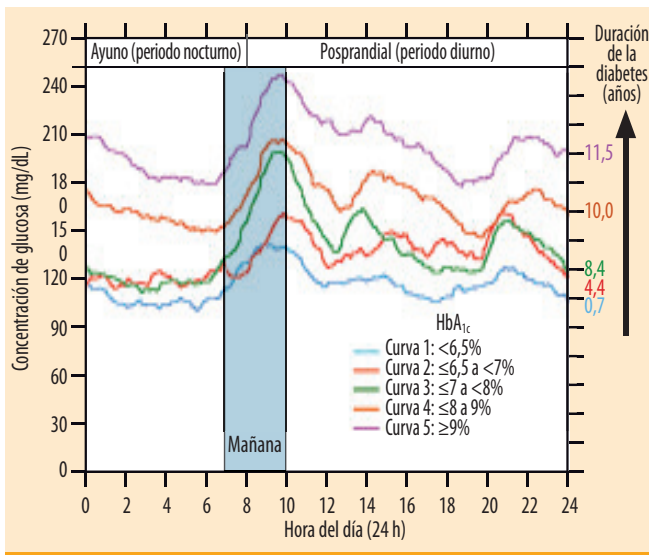
### Variabilidad glucémica: una alteración de importancia creciente en la diabetes

Los niveles de HbA<sub>1c</sub> se correlacionan con la glucemia media de las últimas 8-12 semanas. Sin embargo, este parámetro no es capaz de describir las oscilaciones agudas de la glucosa plasmática, que es lo que conocemos como variabilidad glucémica. La identificación de la variabilidad glucémica en la práctica clínica podría ser relevante, dado que, como se ha comentado anteriormente, las oscilaciones agudas de la glucosa plasmática parecen asociarse con la aparición y el desarrollo de las complicaciones de la diabetes<sup>5</sup>.

### Concepto

La hiperglucemia en la diabetes engloba tanto la hiperglucemia crónica sostenida como las oscilaciones agudas de la glucemia. El concepto de variabilidad glucémica hace referencia a las excursiones glucémicas desde los «picos hiperglucémicos», que ocurren usualmente en el periodo posprandial, hasta los «valles normo/hipoglucémicos», que suelen aparecer en el periodo interprandial. Sin embargo, la hiperglucemia posprandial no está necesariamente ligada a la variabilidad glucémica. Por el contrario, esta alteración debe considerarse como una modalidad de variabilidad glucémica.

La alternancia de concentraciones variables de glucosa *in vitro* induce más apoptosis que el mantenimiento de concentraciones elevadas de glucosa<sup>32</sup>. En situaciones de variabilidad glucémica, se pueden iniciar fenómenos de estrés oxidativo y activación de la proteína cinasa C, a través de la liberación de citocinas proinflamatorias, que podrían finalmente inducir daño microvascular<sup>33</sup>. Monnier et al.<sup>26</sup>, después de medir la excreción urinaria diaria de 8-iso-

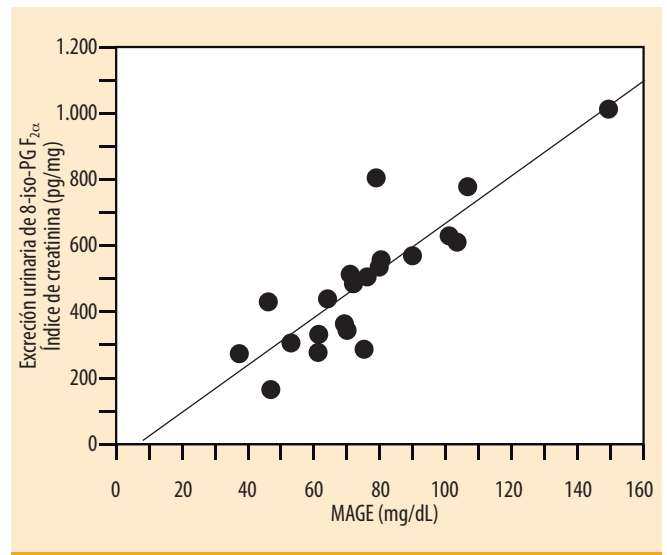


**Figura 1.** Es necesario realizar un control de la glucemia posprandial en la diabetes con la progresión de la enfermedad. En este trabajo se analizaron las concentraciones de glucosa durante 24 h en 130 pacientes con DM2 que no recibían tratamiento con insulina. Los pacientes fueron divididos en 5 grupos según el nivel de HbA<sub>1c</sub>: <6,5% (grupo 1; n= 30), 6,5-6,9% (grupo 2; n= 17), 7-7,9% (grupo 3; n= 32), 8-8,9% (grupo 4; n= 25) y ≥9% (grupo 5; n= 26). Los resultados muestran que tanto la duración de la diabetes desde el diagnóstico como las concentraciones de glucosa aumentan con el incremento de los niveles de HbA<sub>1c</sub>. La progresión de la diabetes conlleva un empeoramiento del control glucémico, que progresa desde la hiperglucemia posprandial a la hiperglucemia de ayuno, y posteriormente a la hiperglucemia sostenida durante todo el periodo nocturno y en ayunas<sup>31</sup>

prostaglandina (PG) F<sub>2α</sub>, como indicador de la producción de radicales libres a partir del ácido araquidónico esterificado de las membranas celulares, demostraron una correlación lineal entre la producción aumentada de radicales libres y la magnitud de las fluctuaciones de glucosa a corto plazo, calculadas como promedio de las amplitudes de las excursiones glucémicas (*mean amplitude of glycemic excursion* [MAGE]) (figura 2). Sin embargo, no se encontraron correlaciones significativas entre la producción de radicales libres y la concentración media diaria de glucosa, los niveles de glucemia basal, o incluso los valores de HbA<sub>1c</sub>.

Adicionalmente, evaluando la dilatación del vaso mediada por el grado de flujo, se ha descrito que las oscilaciones de la glucemia eran más dañinas que unas concentraciones elevadas, pero estables, de glucosa<sup>34</sup>. Estos hechos son relevantes, dado que la producción incrementada de radicales libres reduce la actividad de la enzima endotelial con más capacidad antiaterogénica, la prostaciclina sintasa<sup>35</sup>. Esta enzima es capaz de prevenir tanto la iniciación de la aterosclerosis como la progresión de las placas de aterosclerosis, mediante modificaciones de las células endoteliales, los monocitos y macrófagos, y las células musculares lisas de la pared vascular<sup>36</sup>.

Sin embargo, todavía existe cierta controversia sobre si la variabilidad glucémica a corto plazo (durante el día) o a largo plazo (entre días o semanas) es la más relevante como factor de riesgo del desarrollo de las complicaciones microvasculares. En una publica-



**Figura 2.** Relación entre la excreción urinaria diaria de 8-iso-PG F<sub>2α</sub> y el MAGE en pacientes con DM2. En un grupo de 21 pacientes con DM2, la excreción urinaria diaria de 8-iso-PG F<sub>2α</sub> fue la que demostró una correlación lineal simple más significativa con el índice MAGE (r= 0,86; p <0,001), un marcador de la amplitud de las excursiones glucémicas<sup>26</sup>

ción reciente, Kilpatrick et al.<sup>37</sup> evaluaron el efecto de la variabilidad de la HbA<sub>1c</sub> en el estudio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), sobre el riesgo de retinopatía y nefropatía en pacientes con DM1. Utilizando un análisis Cox de regresión multivariante, pudo demostrarse que la variabilidad de la HbA<sub>1c</sub> aumentaba el riesgo de retinopatía en 2,26 por cada incremento del 1% en la desviación estándar (DE) de la HbA<sub>1c</sub> (p <0,0001), y de la nefropatía en 1,80 (p <0,0001). Además, la variabilidad de la HbA<sub>1c</sub> (variabilidad glucémica a largo plazo) ha sido recientemente reconocida como un factor de riesgo adicional de complicaciones macrovasculares<sup>38</sup>. Sin embargo, la inestabilidad glucémica diaria calculada como la DE de la media de un perfil glucémico de 7 puntos medido por el propio paciente, antes de cada visita trimestral, no fue un factor predictivo de complicaciones microvasculares. Quizás la utilización de una metodología poco apropiada fue la causa de la obtención de estos resultados negativos.

En resumen, las complicaciones crónicas de la diabetes pueden aparecer a partir de dos alteraciones bioquímicas predominantes, la glicación excesiva y el estrés oxidativo. Estos procesos se activan por, al menos, tres alteraciones glucémicas reconocidas: la hiperglucemia de ayuno, la hiperglucemia posprandial y las fluctuaciones agudas de la glucemia.

### ¿Es posible medir la variabilidad glucémica de forma sistemática?

La identificación de la variabilidad glucémica constituye todo un reto en la práctica clínica diaria. Actualmente la automonitorización de la glucemia (*self-monitoring of blood glucose* [SMBG]) constituye el mejor método para la evaluación de los niveles de glucemia de un paciente determinado. Sin embargo, aunque se acepta ampliamente el uso de la SMBG en pacientes diabéticos en tratamiento con insu-

**Tabla 2. Índices de variabilidad glucémica**

DE	Desviación estándar de la concentración media de glucosa
MAGE	<i>Mean amplitude of glycemc excursion</i> . Describe la media aritmética de las diferencias entre glucemias máximas y mínimas consecutivas
CONGA	<i>Continuous overall net glycemc action</i>
Glucose Labilty Index	
ADRR	<i>Average daily risk range</i> . Incluye tanto los índices de niveles bajo y alto de glucosa ( <i>low and high blood glucose indices</i> [LBGI y HBGI])
GRADE	<i>Glycemc risk assessment diabetes equation</i>
Para más detalles, consultar la referencia de Thomas et al. <sup>40</sup> .	

lina, todavía existe controversia acerca de su uso en pacientes con DM2 en tratamiento con agentes orales. Un metaanálisis reciente demostró una reducción de un 0,4% en la HbA<sub>1c</sub> con la práctica de la SMBG frente a la no utilización de esta técnica<sup>39</sup>. No obstante, la SMBG es tan sólo un componente más de la estrategia terapéutica de la diabetes, aunque debe reconocerse que este procedimiento constituye una herramienta de gran valor durante el entrenamiento de los pacientes en la interpretación de resultados y en la implementación de los cambios terapéuticos apropiados.

Muchos glucómetros disponen de sistemas de descarga y programas específicos para evaluar al menos la DE de los valores glucémicos, incluso en diferentes momentos del día. La determinación de la DE es la medida más simple de la variabilidad glucémica, y debe evaluarse junto con el valor promedio de la glucemia. Aunque se recomienda la realización de al menos tres glucemias diarias para los pacientes diabéticos en tratamiento con insulina, el cálculo de la DE requiere al menos cinco valores por día, aumentando la precisión con el incremento en el número de determinaciones. Otros parámetros usados para la descripción del control glucémico se resumen en la tabla 2<sup>40</sup>. Tanto el MAGE como la DE evalúan las excursiones hipoglucémicas de forma indirecta, frente al ADRR (*average daily risk range*) y la GRADE (*glycemc risk assessment diabetes equation*), que lo analizan directamente<sup>40</sup>. De todos ellos, tan sólo el MAGE ha sido evaluado en relación con la calidad del control metabólico y el riesgo de desarrollo de complicaciones crónicas de la diabetes<sup>26</sup>. Los lectores interesados en un análisis más profundo de los métodos para analizar la variabilidad glucémica deben buscar, entre otras, algunas fuentes referenciadas en esta revisión.

La reciente introducción de la tecnología de CGM podría ejercer un papel relevante en la descripción de la inestabilidad glucémica a corto plazo. Los sistemas de CGM fueron introducidos en 1999, y actualmente se han posicionado como una importante herramienta diagnóstica en el tratamiento de la diabetes. Los datos obtenidos pueden descargarse y analizarse de forma retrospectiva por el profesional sanitario, o visualizarse en tiempo real en el monitor del dispositivo por el propio paciente. Los sistemas de CGM ofrecen información sobre los niveles de glucosa en cada momento, y también de los patrones y las tendencias, como

consecuencia del efecto de la medicación, las comidas, el estrés o el ejercicio físico. Estos sistemas miden la concentración de la glucosa en el líquido intersticial del tejido celular subcutáneo. Por ello, los valores resultantes presentan un tiempo de latencia de aproximadamente 10-13 minutos, frente a los valores obtenidos a partir de la glucemia capilar (o plasmática) que ocurren con anterioridad. Estos dispositivos de CGM generan gran cantidad de datos, y son muchos los profesionales y pacientes que se ven desbordados por la dificultad de integrar toda esta información.

Aunque el MAGE ha sido propuesto como el mejor índice de variabilidad glucémica utilizando esta tecnología<sup>5</sup>, no existe acuerdo unánime en la metodología que debe emplearse para calcularlo<sup>41</sup>. Como alternativa se ha sugerido el empleo de otros índices, como la desviación estándar total (*total standard deviation* [SDT]) o diaria (*within-day standard deviation* [SDw]) para evaluar la variabilidad durante el día, o la media de las diferencias diarias (*mean of daily differences* [MODD]) para analizar las oscilaciones entre varios días<sup>41</sup>.

## Conclusiones

La DM2 se caracteriza por la aparición de una hiperglucemia crónica como resultado de la hiperglucemia de ayuno y de la hiperglucemia posprandial. La mejor estrategia terapéutica debe combinar tratamientos con mayor impacto sobre la glucemia basal, como metformina, glitazonas o insulina basal, con otros que incidan especialmente en la reducción de las excursiones glucémicas excesivas, en particular los inhibidores de la DPP-4 y los análogos del receptor de GLP-1. Siguiendo las evidencias más recientes, el tratamiento debe centrarse también precozmente en la hiperglucemia posprandial, para limitar el riesgo de las complicaciones crónicas de la diabetes. La hiperglucemia crónica induce una glicación proteica excesiva, que tiene un papel esencial en el desarrollo de las complicaciones crónicas de la diabetes. Finalmente, evitando las fluctuaciones agudas de la glucosa después de las comidas puede reducirse potencialmente el estrés oxidativo y la disfunción endotelial. ■

## Declaración de potenciales conflictos de intereses

El Dr. Ampudia-Blasco ha recibido honorarios de charlas y/o consultoría de Abbott, Bristol-Myers-Squibb, GSK, LifeScan, Lilly, Madaus, MannKind Corp., Medtronic, Menarini, Merck Farma y Química, S.A., MSD, Novartis, NovoNordisk, Pfizer, Roche, sanofi-aventis, Schering-Plough y Solvay. El Dr. Ampudia-Blasco ha participado en ensayos clínicos financiados, total o parcialmente, por Astra-Zeneca, Bayer, GSK, LifeScan, Lilly, MSD, NovoNordisk, Pfizer, sanofi-aventis y Servier.

## Bibliografía

- Gerich JE. Contributions of insulin-resistance and insulin-secretory defects to the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:447-56.
- Holst JJ, Deacon CF. Role of GLP-1 analogues and DPP-IV inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Av Diabetol.* 2006;22:115-25.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977-86.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of

### Consideraciones prácticas

- La diabetes tipo 2 se caracteriza por la presencia de hiperglucemia de ayuno e hiperglucemia posprandial. La hiperglucemia posprandial puede detectarse incluso con niveles de HbA<sub>1c</sub> satisfactorios.
- Diversos estudios epidemiológicos han demostrado una asociación consistente entre la enfermedad cardiovascular y la hiperglucemia posprandial. La hiperglucemia crónica induce glicación proteica excesiva, que participa en el desarrollo de las complicaciones crónicas de la diabetes.
- Las fluctuaciones agudas de la glucosa pueden activar el estrés oxidativo y producir disfunción endotelial. Estas fluctuaciones posprandiales provocan un mayor grado de estrés oxidativo en pacientes diabéticos que en los individuos sin diabetes.

complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.

5. Monnier L, Colette C. Glycemic variability. Should we and can we prevent it? *Diabetes Care*. 2008;31:150S-4S.
6. Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a «causal» antioxidant therapy. *Diabetes Care*. 2003;26:1589-96.
7. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999;48:937-42.
8. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications. Is it time to treat? *Diabetes*. 2005;54:1-7.
9. Ceriello A, Colagiuri S. International Diabetes Federation guideline for management of postmeal glucose: a review of recommendations. *Diabet Med*. 2008;25:1151-6.
10. Bonora E, Corrao G, Bagnardi V, Ceriello A, Comashi M, Montanari P, et al. Prevalence and correlates of post-prandial hyperglycaemia in a large sample of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006;49:846-54.
11. De Vegt F, Dekker JM, Ruhè HG, Stehouwer CDA, Nijpels GBLM, Heine RJ. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia*. 1999;42:926-31.
12. Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry: Honolulu Heart Program. *Diabetes*. 1987;36:689-92.
13. Lowe LP, Liu K, Greenland P, Metzger BE, Dyer AR, Stamler J. Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry study. *Diabetes Care*. 1997;20:163-9.
14. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet*. 1999;354:617-21.
15. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999;22:233-40.
16. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med*. 2004;164:2147-55.
17. Sorkin JD, Muller DC, Fleg JL, Andres R. The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. *Diabetes Care*. 2005;28:2626-32.
18. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiora E, Conti M, et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:813-9.
19. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003;290:486-94.
20. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J*. 2004;25:10-6.
21. Raz I, Wilson PWF, Strojek K, Kowalska I, Bozkov V, Gitt AK, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care*. 2009;32:381-6.
22. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;258:2545-59.
23. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.
24. Kirkman MS, Shankar RR, Shankar S, Shen C, Brizendine E, Baron A, et al. Treating postprandial hyperglycemia does not appear to delay progression of early type 2 diabetes. The Early Diabetes Intervention Program. *Diabetes Care*. 2006;29:2095-101.
25. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM trial. *Lancet*. 2002;359:2072-7.
26. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006;295:1681-7.
27. Ceriello A, Falletti E, Motz E, Taboga C, Tonutti L, Ezzol Z, et al. Hyperglycemia-induced circulating ICAM-1 increase in diabetes mellitus: the possible role of oxidative stress. *Horm Metab Res*. 1998;30:146-9.
28. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2004;110:214-9.
29. Hanefeld M, Chiasson JL, Koeler C, Henkel E, Temelkova-Kurktschiev T. Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke*. 2004;35:1073-8.
30. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. Variations with increasing levels of HbA<sub>1c</sub>. *Diabetes Care*. 2003;26:881.
31. Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, Owens DR. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:263-9.
32. Risso A, Mercuri F, Quagliari L, Damante G, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;281:924E-30E.
33. Hirsch IB, Brownlee M. Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? *J Diabetes Complications*. 2005;19:178-81.
34. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2008;57:1349-54.
35. Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: a hemoglobin A<sub>1c</sub> – independent risk factor for diabetic complications. *JAMA*. 2006;295:1707-8.
36. Kobayashi T, Tahara Y, Matsumoto M, Iguchi M, Sano H, Murayama T, et al. Roles of thromboxane A(2) and prostacyclin in the development of atherosclerosis in apoE-deficient mice. *J Clin Invest*. 2004;114:784-94.
37. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. A<sub>1c</sub> variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. Data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2008;31:2198-202.
38. Prince C, Becker D, Costacou T, Miller R, Orchard T. Changes in glycaemic control and risk of coronary artery disease in type 1 diabetes mellitus: findings from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study (EDC). *Diabetologia*. 2007;50:2280-8.
39. Jansen JP. Self-monitoring of glucose in type 2 diabetes mellitus: a Bayesian meta-analysis of direct and indirect comparisons. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:671-81.
40. Thomas A, Schönauer M, Achermann F, Schnell O, Hanefeld M, Ziegler H-J, et al. The «glucose pentagon»: assessing glycemic control of patients with diabetes mellitus by a model integrating different parameters from glucose profiles. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11:399-409.
41. Rodbard D. Interpretation of continuous glucose monitoring data: glycemic variability and quality of glycemic control. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11:55S-67S.