



## Dr. Iñaki Llorente Gómez de Segura

Jefe de Sección. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Profesor Asociado de Patología del Sistema Endocrino, Metabolismo y Nutrición, Facultad de Ciencias de la Salud, U. de La Laguna, Sta. Cruz de Tenerife.

## Visión del experto DIABETES TIPO 1

### Introducción

El tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) se basa en la interacción entre una alimentación adecuada, la realización de actividad física orientada hacia el ejercicio o el deporte y, finalmente, la administración de insulina en régimen basal bolo, bien con múltiples dosis de insulina (MDI) o mediante los sistemas de infusión continua de insulina<sup>1</sup>. La aparición de nuevos análogos de insulina, fundamentalmente los basales, ha mejorado las perspectivas respecto a la consecución de un adecuado control glucémico en pacientes con DM1 en tratamiento con MDI<sup>1</sup>.

Es un hecho incontestable que obtener un control glucémico óptimo constituye el objetivo primordial y central en todo paciente con DM1, ya que de él depende la aparición de complicaciones, tanto agudas como crónicas y tanto micro- como macrovasculares<sup>2</sup>.

Durante la última década el *gold standard* del control glucémico lo ha constituido el nivel de la hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>). Los resultados del Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), seguidos por los del Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC), demostraron cómo en la DM1 un elevado nivel de HbA<sub>1c</sub> contribuye dramáticamente a la aparición de complicaciones<sup>3</sup>. La mayor parte de las guías recomiendan un objetivo de HbA<sub>1c</sub> < 7 % en adultos y < 7,5 % en niños<sup>2</sup>, aunque existen organizaciones que sugieren que una HbA<sub>1c</sub> < 6,5 % sería lo más recomendable<sup>4</sup>. Independientemente de este objetivo general, es de consenso común que el objetivo de HbA<sub>1c</sub> debe individualizarse en cada paciente en dependencia de sus características, expectativas y recursos<sup>2</sup>.

Sin embargo, la determinación de HbA<sub>1c</sub> presenta limitaciones<sup>5,6</sup> que se han establecido claramente:

1. Muestra exclusivamente una media de glucosa de los dos o tres últimos meses, pero no indica una media continua. La vida media del eritrocito es de

117 días en hombres y de 106 días en mujeres. Una muestra sanguínea contiene hematíes de distinta antigüedad, con diferentes grados de exposición a la glucemia, de manera que los de mayor edad están más expuestos y los más jóvenes son más numerosos. Estas diferencias determinan que los niveles de glucosa de los 30 días más cercanos a la determinación contribuyan aproximadamente en un 50 % a la formación de la HbA<sub>1c</sub>, mientras que el período 90-120 días contribuye solo en un 10 %.

2. No es capaz de detectar la presencia de oscilaciones glucémicas (hiperglucemias o hipoglucemias) que tengan lugar en un día determinado, es decir, no detecta la denominada *variabilidad glucémica (VG)*.
3. Su interpretación pierde fiabilidad en determinadas circunstancias, como la anemia, las hemoglobinopatías, la deficiencia de hierro o, incluso, durante la gestación.
4. No aporta ninguna orientación sobre cómo hacer los ajustes del tratamiento en caso de que esté elevada; solo resulta parcialmente útil a la hora de establecer la necesidad de su ajuste en caso de HbA<sub>1c</sub> baja asociada a la presencia de hipoglucemias referidas por el paciente.

La automonitorización de la glucemia capilar (AMC) ha constituido el complemento utilizado en la determinación de la HbA<sub>1c</sub> para la evaluación del control glucémico en los pacientes con DM1. Las guías de mayor difusión recomiendan unos niveles de glucemia capilar en ayunas y antes de las comidas entre 80 y 130 mg/dl y posprandiales a las 2 h < 180 mg/dl, si bien existen recomendaciones de otras guías, aunque no difieren de manera significativa<sup>2</sup>. Las mayores limitaciones de la AMC son:

1. Se precisan al menos cuatro determinaciones diarias para que puedan establecerse decisiones terapéuticas eficaces.
2. Requiere un pinchazo en el dedo para obtener una muestra de sangre capilar.
3. Señala un nivel de glucemia puntual y no aporta ninguna orientación sobre la tendencia de la glucemia o la velocidad de su variación.
4. Está sujeta a la voluntariedad del paciente y, por lo tanto, a su adherencia y disponibilidad.
5. Existe una variabilidad confirmada en los diferentes dispositivos utilizados, tanto intra- como interindividualmente, y en muchas ocasiones la elección del método utilizado no está basada en parámetros técnicos, sino económicos.

6. En ocasiones se objetiva una falta de correlación entre las glucemias capilares medidas y los niveles de HbA<sub>1c</sub>.

El desarrollo y la implantación progresiva en la práctica clínica habitual de los sistemas de monitorización continua de glucosa (MCG) intersticial, tanto el sistema Flash® como los sistemas en tiempo real, han permitido corregir muchas de las limitaciones observadas con la AMG pero, fundamentalmente, han modificado la interpretación que deben hacer los clínicos sobre el control de glucosa en los pacientes con DM1. Un adecuado control ya no depende en exclusiva de la determinación de los niveles de HbA<sub>1c</sub>, sino que han emergido parámetros que completan el concepto y lo enriquecen de una manera sustancial<sup>6</sup>.

Estos parámetros emergentes son:

1. Las **medidas de exposición glucémica** (mediana de la glucemia, glucemia media promedio, HbA<sub>1c</sub> estimada y tiempos en rangos [TIR]).
2. Las **medidas de dispersión** de los datos (desviación estándar, coeficiente de variación y rango intercuartílico).
3. Las **tendencias**, que muestran patrones de glucemia que se repiten a la misma hora varios días.

Además, la observación de las gráficas diarias obtenidas de los sistemas de MCG permite conocer, entre otros aspectos, la duración de la insulina en un paciente determinado.

El TIR<sup>7</sup> indica el porcentaje de mediciones en las que el sujeto presenta valores de glucosa intersticial dentro del rango de objetivos (entre 70 y 180 mg/dl) por unidad de tiempo. Sin embargo, con este valor aislado no se conoce cómo es el control glucémico por completo, pues también hay que conocer los porcentajes de tiempo que el paciente ha permanecido por encima (hiperglucemia) o por debajo (hipoglucemia) del objetivo. Se recomienda un TIR de al menos un 70 %, con un tiempo de hipoglucemia de nivel 1 (54-79 mg/dl) < 5 % en adultos; en niños el TIR debe ser de al menos un 50 %, con un tiempo de hipoglucemia de nivel 1 < 10 %.

La dispersión<sup>7</sup> consiste en la medición de la VG que se refiere a la existencia de disparidad en los valores de glucosa intersticial medidos a la misma hora en distintos días. Refleja un proceso dinámico, por lo que la medición resulta compleja, pues las fluctuaciones de glucosa tienen dos dimensiones, la amplitud y el tiempo. La desviación estándar (DE) representa la variación de las fluctuaciones glucémicas respecto a la media. Un valor > 50 % indica una alta variabilidad, mientras que si la

DE es < 33 % indica un control más estable. Sin embargo, el coeficiente de variación (CV), por asociarse matemáticamente con la media, es más descriptivo de las hipoglucemias que la DE. Los valores estables de glucosa se definen como un CV < 36 % e inestables como  $\geq 36$  %.

Numerosos estudios<sup>8,9</sup> han identificado la VG como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones diabéticas, especialmente enfermedad cardiovascular. Además se ha establecido una clara relación con la reducción en la calidad de vida del paciente con DM1, pues aumenta el riesgo de hipoglucemias en pacientes que presentan una HbA<sub>1c</sub> elevada. Por lo tanto, en pacientes con DM1 en tratamiento con MDI se ha hecho necesario el desarrollo de análogos de insulina basal que determinen una reducción de la VG mediante la consecución de un control de la glucemia más estable y una reducción del riesgo de hipoglucemias.

La insulina glargina 300 U/ml (Gla-300) es un novedoso análogo de insulina basal que ha demostrado en estudios<sup>10,11</sup> de *clamp* euglucémico realizados en personas con DM1 (perfil farmacocinético [FC] y perfil farmacodinámico [FD]) una exposición a la insulina más prolongada que la insulina glargina 100 U/ml (Gla-100). Este incremento de exposición determina un control sobre la glucemia mayor a las 24 h, existiendo a la vez una escasa fluctuación y una alta reproducibilidad de los perfiles.

Bergental et al. diseñaron un elegante estudio<sup>12</sup> comparando el control glucémico (medido mediante MCG) de insulina Gla-300 vs. Gla-100 en pacientes con DM1. Si bien el TIR entre ambas formulaciones no presentó diferencias significativas, el perfil de 24 h objetivó un patrón más plano para Gla-300, que se mantuvo invariable independientemente de la hora de la inyección de la insulina, a diferencia de lo objetivado con Gla-100. Como en estudios previos que utilizaban AMG, la principal diferencia se objetivó en el análisis de la reducción de hipoglucemias de nivel 2 (< 54 mg/dl) nocturnas, que fue significativamente menor en el grupo de Gla-300.

Posteriormente, Bailey et al.<sup>13</sup> compararon los perfiles FD y FC en estado estacionario de insulina Gla-300 respecto a insulina degludec 100 U/ml (IDeg-100) en personas con DM1. Gla-300 proporcionó un 20 % menos de fluctuación que IDeg-100 durante 24 h a la dosis de 0,4 UI/kg/día ( $p = 0,047$ ) y las concentraciones séricas de insulina se distribuyeron más uniformemente con Gla-300. Ambas insulinas proporcionaron exposición y actividad durante 30 h.

En resumen, una menor VG y, en consecuencia, la reducción en la aparición de hipoglucemias, constituyen factores determinantes en la optimización del control glucémico. La utilización de los sistemas de monitorización continua de glucosa permite medir

la VG de una manera más eficaz. En este sentido, Gla-300 ha demostrado superioridad respecto a Gla-100 (en perfil y presencia de hipoglucemias) y a IDeg-100 (en fluctuación glucémica a una dosis de 0,4 UI/kg/día).

### Bibliografía

1. ADA. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl. 1):S34-45.
2. ADA. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl. 1):S61-70.
3. Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care*. 2014;37:9-16.
4. AACE/ACE. Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm-2019. Disponible en: <https://doi.org/10.4158/CS-2018-0535>.
5. DeMarziani G, Elbert AE. Glycated hemoglobin (HbA1c). Usefulness and limitations in patients with chronic kidney disease. *Rev Nefrol Dial Traspl*. 2018;38: 65-83.
6. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40:1631-40.
7. García E. Glucometría: interpretando los datos de la monitorización continua de glucosa. Novalab Ibérica. M-10162-2018.
8. Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, Leonhardt W, Fuecker K, Hanefeld M. Plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes Care*. 2000;23:1830-4.
9. Rodbard D, Bailey T, Jovanovic L, Zisser H, Kaplan R, Garg SK. Improved quality of glycemic control and reduced glycemic variability with use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11:717-23.
10. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. New insulin glargine 300 units/ml provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 units/ml. *Diabetes Care*. 2015;38:637-43.
11. Becker RH, Nowotny I, Teichert L, Bergmann K, Kapitza C. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:261-7.
12. Bergenstal M, Bailey TS, Rodbard D, Ziemien M, Guo H, Muehlen-Bartmer J, et al. Comparison of Insulin Glargine 300 Units/mL and 100 Units/mL in Adults With Type 1 Diabetes: Continuous Glucose Monitoring Profiles and Variability Using Morning or Evening Injections. *Diabetes Care*. 2017;40:554-60.
13. Bailey, Pettus J, Rousseff R, Schmider W, Maroccia M, Nassr N, et al. Morning administration of 0.4 U/kg/day insulin glargine 300 U/mL provides less fluctuating 24-hour pharmacodynamics and more even pharmacokinetic profiles compared with insulin degludec 100 U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes Metab*. 2018;44:15-21.