

## Variabilidad Glicémica y su Impacto Cardiovascular y Renal

### Glycemic Variability and its Cardiovascular and Renal Impact

**Jorge Rico-Fontalvo<sup>1</sup>, Rodrigo Daza-Arnedo<sup>2</sup>, Nehomar Pájaro-Galvis<sup>3</sup>, Víctor Leal-Martínez<sup>4</sup>, Emilio Abuabara-Franco<sup>5</sup>, Christian Pérez-Calvo<sup>6</sup>, María Raad-Sabaria<sup>7</sup>, María Auxiliadora Ospino-Rodríguez<sup>8</sup>, María Cardona-Blanco<sup>9</sup> and Isabella Uparella-Gulfo<sup>10</sup>**

#### Resumen

La variabilidad glicémica se define como fluctuaciones glucémicas agudas. Estas fluctuaciones ascendentes y descendentes suelen ser un resultado directo del tratamiento de la hiperglucemia. Se ha demostrado una correlación existente entre el grado de la variabilidad glicémica y el desarrollo de complicaciones cardiovasculares, metabólicas y renales, por ende, la detección de la oscilación de la glucosa de forma aguda y crónica debe ser una parte importante en el seguimiento de los pacientes diabéticos.

**Palabras clave:** Insuficiencia renal; Diabetes mellitus; Hipoglicemia (DeCS)

#### Abstract

Glycemic variability is defined as acute glycaemic fluctuations. These up and down fluctuations are usually a direct result of hyperglycaemia treatment. A correlation between the degree of glycaemic variability and the development of cardiovascular, metabolic and renal complications has been demonstrated, therefore, the detection of glucose oscillation in an acute and chronic way should be an important part in the follow-up of the diabetic patients.

**Keywords:** Renal failure; Diabetes mellitus; Hypoglycaemias (DeCS)

**Fecha de recepción:** October 27, 2020, **Fecha de aceptación:** November 20, 2020, **Fecha de publicación:** November 27, 2020

#### Introducción

La variabilidad glucémica se ha definido como fluctuaciones glucémicas agudas. Estas fluctuaciones ascendentes y descendentes suelen ser un resultado directo del tratamiento de la hiperglucemia. La variabilidad glucémica conduce a un aumento del estrés oxidativo a nivel celular, lo que provoca disfunción endotelial y daño vascular, y puede estar asociado con peores resultados que la hiperglucemia persistente en pacientes críticamente enfermos. La variabilidad glucémica confiere un mayor riesgo de mortalidad en un 25,7% en pacientes no diabéticos críticamente enfermos. Los pacientes no diabéticos parecen verse más afectados que los pacientes diabéticos; la variabilidad superior al 20% aumenta el riesgo de mortalidad entre los pacientes no diabéticos, pero no entre

- 1 Médico Internista, Nefrólogo. Comité de Nefrodiabetes, Asociación Colombiana de Nefrología. Medellín, Colombia
- 2 Médico Internista, Nefrólogo. Comité de Nefrodiabetes, Asociación Colombiana de Nefrología. Cartagena, Colombia
- 3 Residente de tercer año, Departamento de Medicina Interna, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia
- 4 Médico Internista, Nuevo Hospital Bocagrande, Cartagena, Colombia
- 5 Médico Internista, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia
- 6 Médico, Hospital Universitario del Caribe. Cartagena, Colombia
- 7 Residente de Segundo Año, Departamento de Medicina Interna, Universidad Del Sinú, Cartagena, Colombia
- 8 Residente de tercer Año, Departamento de Medicina Interna, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia.
- 9 Médico Internista, Nefróloga. Asociación Colombiana de Nefrología. Cartagena, Colombia
- 10 Estudiante, Escuela de Medicina, Universidad del Sinu, Cartagena, Colombia

**\*Correspondencia:**  
Nehomar Pajaro Galvis

✉ neho94@hotmail.com

los diabéticos. No existe un consenso actual sobre el rango de variabilidad glucémica aceptable. Aunque se ha sugerido un rango de 40 mg/dl porque corresponde a la fisiología normal de

manera variable en pacientes no diabéticos, esta definición no ha sido validada [1]. El paciente diabético requiere una atención médica continua, no solo enfocada en el control glucémico, sino también en el desarrollo de estrategias de reducción de riesgo de complicaciones [2].

En los pacientes que cursan con la enfermedad, se podrían generar complicaciones detonadas netamente por la presencia de la diabetes. Estas podrían ser agudas o crónicas. Dentro de las agudas se incluyen la cetoacidosis diabética, el estado hiperosmolar hiperglucémico, o la hipoglucemia [3]. A su vez, las complicaciones crónicas se dividen en complicaciones macrovasculares y microvasculares, siendo las primeras más prevalentes. Las complicaciones microvasculares incluyen neuropatías, nefropatía y retinopatía, mientras que las complicaciones macrovasculares consisten en enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y enfermedad arterial periférica [4].

La Enfermedad Renal Diabética (ERD) es definida por la presencia persistente de una excreción urinaria elevada de albúmina (albuminuria), baja tasa de filtración glomerular estimada u otras manifestaciones de daño renal, que se presentan en el paciente con diagnóstico de diabetes mellitus. La enfermedad renal diabética ocurre en 20-40% de todos los pacientes diabéticos. A su vez, esta enfermedad renal puede progresar hasta estadios finales, requiriendo así, manejo con terapia dialítica o trasplante renal; de hecho, la enfermedad renal diabética, es la principal causa de enfermedad renal crónica en estadios avanzados en los Estados Unidos [2].

Existen diversos factores de riesgo, a su vez, clasificados en distintas categorías, entre las que encontramos factores de susceptibilidad, como edad, sexo, etnia y antecedentes familiares; factores de iniciación, como hiperglucemia y lesión renal aguda; y factores de progresión de la enfermedad, como la hipertensión, factores dietéticos y obesidad; se destacan, en este sentido, la hiperglucemia y la hipertensión como factores de riesgo más destacados (Figura 1) [5].

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), el pobre control glucémico es un predictor independiente de progresión

al desarrollo de proteinuria y/o enfermedad renal crónica en estadios finales [5]. De igual forma, un intensivo control de glucosa, enfocado en mantener una hemoglobina glicosilada menor o igual a 7%, ha demostrado reducir el riesgo de desarrollar microalbuminuria y macroalbuminuria [5,6].

Del mismo modo, en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), se ha demostrado una relación entre el control glucémico intensivo dirigido a una hemoglobina glicosilada de 7% y la disminución en el desarrollo de complicaciones microvasculares, entre las cuales se incluye la enfermedad renal diabética [5,7].

## Variabilidad Glucémica

La variabilidad glucémica, que se refiere a los cambios en los niveles de glucosa en sangre, tiene un significado más amplio, pues alude a las oscilaciones de la glucosa en sangre que ocurre a lo largo del día, incluyéndose los periodos de hipoglucemia y los aumentos postprandiales [8]. De igual forma, algunos autores lo denominan de manera indirecta como “el factor limitante para alcanzar el control glucémico en términos de niveles de glucosa” [9]. La variabilidad glucémica podría dividirse en dos categorías predominantes: La variabilidad glucémica a corto plazo, la cual se representa como fluctuaciones de glucosa a lo largo del día y entre días; y la variabilidad glucémica a largo plazo, la cual se basa en la fluctuación de glucosa determinada en un periodo de tiempo más largo, que normalmente involucra a la hemoglobina glicosilada [10].

La variabilidad glucémica a corto plazo (fluctuaciones de glucosa a lo largo del día) es una preocupación creciente para los profesionales de la salud, pues se genera un riesgo potencial de episodios de hiperglucemia e hipoglucemia, afectando de manera negativa la calidad de vida de los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus [10].

Durante muchos años, la variabilidad glucémica a corto plazo fue calculada a partir de la auto-monitorización de la glucosa en sangre, pero este método ha sido reemplazado progresivamente por el monitoreo continuo de glucosa [10]. La auto-monitorización de glucosa proporciona en el mejor de los casos un perfil de glucemia en sangre diurno [10,11], mientras

FACTOR DE RIESGO	SUSCEPTIBILIDAD	INICIO	PROGRESIÓN
DEMOGRÁFICO			
Edad avanzada	+		
Sexo (hombres)	+		
Raza / etnia (negro, indio americano, hispano, asiático / isleños del Pacífico)	+		+
HEREDITARIO			
Historia familiar de ERD	+		
Enfermedad renal genética		+	
CONDICIONES SISTÉMICAS			
Hiperglucemia	+	+	+
Obesidad	+	+	+
Hipertensión	+		+
LESIONES RENALES			
AKI		+	
Toxinas		+	+
Fumadores	+		+
FACTORES DIETÉTICOS			
Alto aporte protéico	+		+

Figura 1 Factores de riesgo asociados al desarrollo de la enfermedad renal diabética [5].

que el monitoreo continuo de glucosa, el cual realiza mediciones de glucosa intersticial en intervalos de 5 minutos, proporciona un registro más continuo, el cual cubre el día, como la noche, considerándose así, el método estándar de oro para la evaluación de la variabilidad glucémica a corto plazo (**Figura 2**) [10,12,13].

Pese a que también se observa cierto grado de variabilidad glucémica en sujetos con una tolerancia normal a la glucosa [14] la variabilidad glucémica aumenta en personas con diabetes mellitus [8].

La evidencia definitiva del papel de la variabilidad glucémica en la génesis y gravedad de los efectos adversos en personas con diagnóstico de diabetes mellitus, ya sea tipo 1 o tipo 2, es francamente escasa, si se comparara con la evidencia que sustenta los efectos negativos de la exposición crónica a altos niveles de glucosa [10]; sin embargo, pese a esto, existen algunas revisiones que dan soporte a la teoría de la afectación directa de la variabilidad glucémica y las complicaciones de la diabetes.

Estudios experimentales han demostrado que la exposición intermitente a niveles elevados de glucosa en sangre, en lugar de la exposición constante a niveles altos de glucosa en sangre, tiene efectos perjudiciales [8,15]. Así, una alta variabilidad glucémica podría potencialmente incrementar el riesgo de complicaciones tanto en diabetes mellitus tipo 1 como en diabetes mellitus tipo 2, secundario a una inducción de estrés oxidativo, pero aún esto no ha sido demostrado consistentemente [16].

Hay referencias que indican la relación directa entre la variabilidad glucémica y el incremento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS por sus siglas en inglés) en pacientes diabéticos. Las sustancias responsables de la producción de ROS son: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH por sus siglas en inglés), fuentes mitocondriales, óxido nítrico desacoplado sintasa, lipoxigenasas, ciclooxigenasas y xantina oxidasa. Dicho

aumento en las ROS desempeña un papel importante en varios tipos de procesos fisiopatológicos, como por ejemplo, la oxidación del ADN, las membranas lipídicas y las proteínas. A su vez, también contribuirían a generar estrés oxidativo y provocarían daños celulares indirectos [17].

Se ha demostrado que las fluctuaciones de glucosa, así como en los niveles estables de hiperglucemia, podrían aumentar el estrés oxidativo y apoptosis de células endoteliales a través de la sobreproducción de ROS; y, el mencionado aumento del estrés oxidativo podría estar relacionado con la activación concurrente de NADPH oxidasa [17,18]. Un estudio clínico demostró en sus resultados que las fluctuaciones de glucosa en sangre podrían generar un aumento en la disfunción del endotelio vascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, en comparación a un grupo con hiperglucemia persistente, usando como referencia la medición de índice de hiperemia reactiva [17,19].

Existe en la actualidad una evidencia clínica significativa que respalda el papel de la variabilidad glucémica en el desarrollo de complicaciones de la diabetes [8]. En el ensayo de control y complicaciones de la diabetes (DCCT por sus siglas en inglés) fue sugerido el papel de la variabilidad glucémica en las complicaciones de la diabetes, puesto que en dicho ensayo, el aumento de la hemoglobina glicosilada solo explicó el 11% de la variación en el riesgo de retinopatía diabética, lo que indica que hay factores independientes de la hemoglobina glicosilada que supuestamente deben explicar el 89% restante [8,20].

Un meta-análisis publicado en el año 2015 demostró que un aumento de la variabilidad de la hemoglobina glicosilada se asocia a un mayor riesgo de presentar enfermedad renal, eventos cardiovasculares y aumento en el riesgo de la mortalidad, por lo que concluyen dicha variabilidad tiene una asociación directa, independiente de los niveles fijos de hemoglobina glicosilada, y

	CÁLCULO	INTERPRETACIÓN	VENTAJAS Y LIMITACIONES
DE de la concentración media de glucosa	De la media DE (varianza)	Variabilidad de glucosa a corto plazo por día	Medida tradicional de dispersión para grandes cantidades de datos
CV para glucosa	Calculado como: $(DE + \text{glucosa media}) \times 100$	Variabilidad de glucosa a corto plazo por día en la diabetes	Ajustado a la concentración media de glucosa y calculado fácilmente a partir de la DE y la media
MAGE	Diferencia medias de picos a nadir	Variabilidad de glucosa a corto plazo por día	Grandes fluctuaciones de glucosa; no reportado por los dispositivos CGM pero simple de calcular
MODD	Diferencia medias absolutas de 24 h entre dos valores medidos en el mismo momento	Variabilidad de glucosa a corto plazo entre días	No directamente informado por dispositivos CGM; requiere cálculo adicional, pero es fácil de interpretar
CONGA	Integra: duración y grado de las excursiones de glucosa	Variabilidad temporal de glucosa a corto plazo dentro del día	Cálculo complejo
ADRR	Suma de los riesgos máximos diarios de hipo e hiperglucemia	Variabilidad temporal de glucosa a corto plazo dentro del día y entre días	Cálculo complejo
LBGI y HBGI	Precedido por una transformación logarítmica para hacer simétrica la distribución sesgada del valor de glucosa	Índices de riesgo para predecir hipoglucemia (LBGI) o hiperglucemia (HBGI)	Cálculo complejo; más orientado a obtener el riesgo de hipo e hiperglucemia severas que a evaluar la variabilidad glucémica
MAG	Cambios incrementales o decrecionales de glucosa	Variabilidad de la glucosa a corto plazo por día	Cálculo bastante complejo
IQR y AGP	Distribución de datos de glucosa en un momento dado calculado a partir de estadísticas no paramétricas	Presencia o ausencia de sincronía diaria en los patrones de glucosa en un momento dado	Medida de la dispersión para una pequeña cantidad de datos (informados directamente por Abbott FreeStyle Libre)
Cambios de visita a visita	Medidas de variabilidad (DE, CV) de HbA1c, FPG, etc. entre visitas secuenciales	Variabilidad a largo plazo en la homeostasis de la glucosa	Medidas de diseño muy heterogéneo

CGM: Monitoreo continuo de glucosa; CV: Coeficiente de variación; MAGE: Amplitud media de las excursiones glucémicas; MODD: Medida de diferencias diarias; CONGA: Acción glucémica meta superpuesta continua; ADRR: Rango de riesgo diario promedio; LBGI: Índice de glucosa en sangre bajo; HBGI: Índice de glucosa en sangre alto; MG: Variación media absoluta de glucosa; AGP: Perfil glucémico promedio durante varios días consecutivos (14 días con Abbott FreeStyle Libre); FPG: Glucosa plasmática en ayunas

**Figura 2** Principales métricas para evaluación de variabilidad glucémica [10].

que podría desempeñar un papel futuro en la evaluación clínica del riesgo [21].

A su vez, Gorst et al. publican un estudio en el año 2016 que buscaba evaluar como predictor de progresión de enfermedad renal crónica, el grosor de la íntima media de la carótida y la variabilidad glucémica, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con función renal conservada, concluyéndose en el mismo, que la aterosclerosis subclínica y la variabilidad glucémica a largo plazo, podrían predecir el deterioro de la función renal en la población diabética tipo 2 con función renal preservada [22].

Sin embargo, en el 2017, Caprnda et al. buscaron evaluar la presencia de complicaciones macro y microvasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, encontrándose en dicho estudio una ausente relación entre la variabilidad glucémica (Evaluada por índice de MAGE: promedio entre los picos y los niveles más bajos de glucemia[10]) y las complicaciones microvasculares y macrovasculares en esta población de pacientes, pero que, según refieren ellos mismos, no descartan del todo esta relación [23].

De igual manera, se evaluó la asociación de la variabilidad glucémica en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y el desarrollo de complicaciones microvasculares, y no se halló una relación aparente en la población estudiada [24].

Con respecto a la mortalidad, existe información que soporta que no solo la variabilidad glucémica podría estar asociada a un riesgo mayor de complicaciones relacionadas a la diabetes, sino también con una alta incidencia de mortalidad. También se ha reportado, en adición a las complicaciones diabéticas, podría generar también síntomas depresivos, desordenes cognitivos e incluso cáncer [25].

En un estudio desarrollado en Israel, por Ravona-Springer et al., se encontró una asociación entre el riesgo de padecer síntomas depresivos y la variabilidad glucémica a largo plazo [25,26]. A su vez, Li T-C et al. publica un estudio en Taiwán en donde se demostró que la variabilidad glucémica tuvo un impacto sobre la incidencia de enfermedad de Alzheimer, y concluyó, incluso, que podría ser un predictor para esta enfermedad [25,27]. En

este orden, un estudio reciente, desarrollado por Saito et al., demostró que la variabilidad de la hemoglobina glucosilada era un potencial factor de riesgo para desarrollo de tumores en pacientes que cursan con diabetes mellitus, lo cual estaría explicado por variabilidad hormonal o por aumento del estrés oxidativo secundario a esta condición (Figura 3) [25,28].

### Variabilidad Glicemia y Riesgo Cardiovascular

La variabilidad glucémica ha surgido recientemente, como otra medida de control glucémico y podría constituir un predictor complementario de complicaciones de la diabetes, con beneficios adicionales a la medición de la HbA1c [29]. Diversos estudios han mostrado una asociación positiva entre la variabilidad glucémica y las complicaciones de la diabetes, tanto macrovasculares como microvasculares [30], y también parece estar asociada con un aumento de los episodios de hipoglucemia grave, que a su vez se asocian con resultados cardiovasculares adversos y un aumento en la mortalidad por todas las causas [31,32].

Durante los episodios de fluctuación en los valores de glucosa que van desde hiperglucemia a hipoglucemia severa, existe una sobreproducción de radicales libres y de especies reactivas de oxígeno y, a su vez, un aumento en sus efectos deletéreos como una mayor formación de productos finales de glicación avanzada, que generan una angiogénesis defectuosa en respuesta a la isquemia y a la lesión endotelial, activando una serie de vías proinflamatorias y provocando cambios epigenéticos de larga duración que impulsan a la expresión persistente de genes inflamatorios después que se normaliza la glucemia, lo que se conoce como memoria hiperglucémica, generando un estado de inflamación crónica que termina por lesionar el endotelio del vaso sanguíneo de manera persistente y limitar la respuesta adecuada a la enfermedad cardiovascular clínicamente establecida [33]. En varios estudios se ha demostrado la contribución de la variabilidad intradiaria al estrés oxidativo; Monnier et al. demostraron que en pacientes con DM2 las fluctuaciones agudas de glucosa estaban fuertemente relacionadas con el desencadenante del estrés oxidativo y con los marcadores de hiperglucemia crónica [34], mientras que Ceriello et al. en su ensayo clínico de pacientes

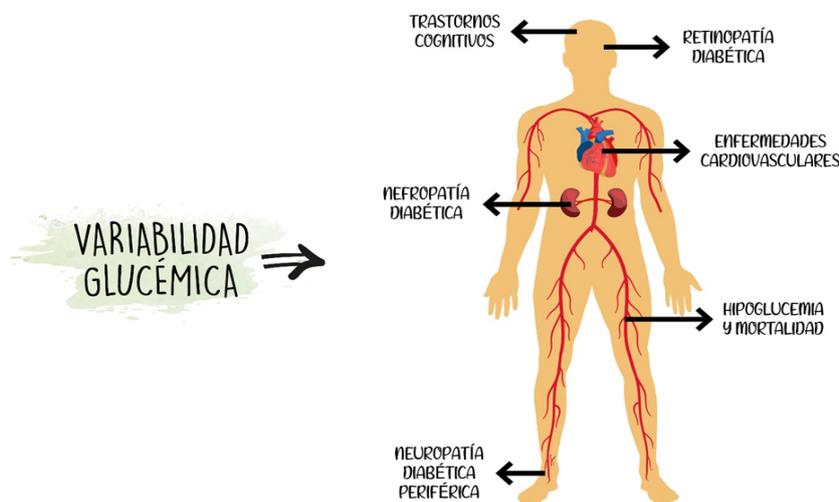


Figura 3 Efectos de variabilidad glucémica sobre resultados clínicos adversos [25].

con DM2, observaron una función endotelial deteriorada con niveles más altos de estrés oxidativo en los pacientes con glucosa oscilante que en los pacientes con valores de glucosa elevados pero de manera constante y estable [35].

Por otra parte, la variabilidad glucémica aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares recurrentes y la mortalidad en pacientes con diabetes después de presentar un evento cerebrovascular isquémico [36] y existen diversos estudios que apoyan la variabilidad glucémica como un factor de riesgo independiente para la mortalidad total y la muerte por enfermedad cardiovascular en la diabetes tipo 1 y tipo 2 [37,38].

Un estudio observacional prospectivo realizado en 2015, que evaluaba la relación de variabilidad glicémica y mortalidad encontró que en pacientes que se lograban metas de HbA1c  $\leq$  8% (64 mmol / mol) pero presentaban una variabilidad superior a 0,5 puntos porcentuales de HbA1c tenían mayor riesgo de mortalidad [39] y Forbes et al. demostraron una fuerte asociación entre la variabilidad glucémica a largo plazo y la mortalidad en pacientes de 70 años o más con diabetes [40].

En cuanto a los tipos de variabilidad glucémica y su desenlace cardiovascular, varios estudios previos en pacientes con diabetes tipo 2 mostraron que la variabilidad glucémica a largo plazo puede predecir tanto la retinopatía microvascular, enfermedad renal diabética y neuropatía autonómica cardiovascular [41], así como la mortalidad por todas las causas y la aparición de arritmias como fibrilación auricular [42] y la incidencia de insuficiencia cardíaca [43]; además la variabilidad glucémica a largo plazo en individuos con diabetes mellitus tipo 2 se ha asociado con el riesgo de desarrollar nefropatía diabética [44], mientras que en individuos con diabetes mellitus tipo 1 se asocia con un riesgo mayor de desarrollar retinopatía diabética además de neuropatía sensorial retiniana interna [45,46].

Por otra parte, se ha demostrado que en individuos con enfermedad cardiovascular clínicamente establecida, la variabilidad glucémica a corto plazo podría afectar adversamente la estabilidad de la placa aterosclerótica tanto en individuos que cursan o no con diabetes mellitus [47] además de asociarse con aterosclerosis coronaria subclínica [48] y extender la duración del intervalo QT [49].

En el estudio DEVOTE 2, en donde se aleatorizaron pacientes diabéticos tipo 2 a recibir Insulina Degludec o Insulina Glargina U100, se encontró una relación directamente proporcional entre el grado de variabilidad glicémica y la presencia de hipoglicemia severa, riesgo de MACE (Muerte cardiovascular, infarto del

miocardio no fatal, y accidente cerebrovascular no fatal) y muerte por todas las causas [50]. Los resultados de este importante estudio se resumen en la **Tabla 1**.

## Variabilidad Glucémica y Enfermedad Renal Diabética

La relación existente entre el desarrollo de complicaciones microvasculares y el grado de control glucémico fue establecida desde 1981, y se ha reproducido en estudios clínicos en los últimos años, con evidencia que soporta que el adecuado control glucémico en individuos con retinopatía diabética temprana y con diabetes mellitus tipo 1 de corta duración resulta en una disminución de la enfermedad renal diabética en alrededor de un 50% [51], sin embargo, se debe tener en cuenta que no todos los individuos con mal control glucémico desarrollan complicaciones microvasculares y los pacientes con adecuado control también puede desarrollar enfermedad renal crónica en etapa terminal [52].

La hiperglucemia persistente genera una gran variedad de alteraciones complejas en las diversas poblaciones de células renales, incluidas las células del endotelio glomerular, las células del músculo liso, las células mesangiales, los podocitos y las células de los conductos tubulares y colectores [53]. Histopatológicamente se presentan cambios estructurales a nivel renal que incluyen hipertrofia celular, expansión mesangial, engrosamiento de la membrana basal glomerular y un aumento de la permeabilidad en la barrera de filtración glomerular, debido al depósito excesivo de matriz extracelular y borramiento de los podocitos [54]. Fisiopatológicamente, los cambios a nivel estructural generan lesión en el endotelio vascular que limita la funcionalidad adecuada de los transportadores de glucosa, con aumento de las concentraciones a nivel intracelular y la consecuente producción de especies reactivas de oxígeno y superóxido que rompen las cadenas de ADN celular y mitocondrial, con una disfunción celular secundaria, apoptosis y fibrosis en las células del parénquima renal [55] [56].

El impacto de la variabilidad glucémica en la aparición y la progresión de la enfermedad renal diabética se relaciona directamente con el tiempo de exposición a la carga de glucosa; la variabilidad glucémica a corto plazo, genera oscilaciones en los valores de glucosa a lo largo del día y conlleva a una exposición permanente a la producción de especies reactivas de oxígeno que terminan por desencadenar un daño celular marcado con la aparición de enfermedad renal diabética [57]. Por otro lado, la variabilidad glucémica a largo plazo, representada en una

**Tabla 1.** Desenlaces cardiovasculares según el grado de variabilidad glicémica [31].

	Variabilidad baja n: 2528		Variabilidad Media n: 2530		Variabilidad alta n: 2528	
<b>Variabilidad glicémica</b>						
Media	14 $\pm$ 3%		23 $\pm$ 2%		36 $\pm$ 9%	
Mínima, Máxima	1%, 19%		19%, 27%		27%, 138%	
<b>Desenlace</b>	<b>Eventos</b>	<b>Razón</b>	<b>Eventos</b>	<b>Razón</b>	<b>Eventos</b>	<b>Razón</b>
Hipoglicemia severa	83	1,69	116	2,38	237	5
MACE	187	3,84	219	4,49	267	5,48
Muerte por todas las causas	115	2,3	131	2,61	171	3,4

oscilación en los valores de hemoglobina glucosilada, se ha asociado con una edad más temprana de aparición de diabetes, una disminución en la sensibilidad a la insulina y con la aparición de dislipidemia [58]; y además se asocia con un empeoramiento en la albuminuria en individuos con DM2 [59].

Los episodios de hipoglucemia que se desarrollan en individuos con una alta variabilidad glucémica, se asocian con un alto impacto en la aparición de complicaciones micro y macrovasculares en DM2, sin embargo, la causa aún no está del todo establecida. Ensayos clínicos han demostrado que durante los episodios de hipoglucemia severa se aumenta la mortalidad cardiovascular por diferentes mecanismos como el estrés oxidativo, daño endotelial y la precipitación de arritmias por la activación del sistema nervioso simpático [60]. También se ha visto, que los episodios de hipoglucemia aumentan a medida que disminuye la tasa de filtración glomerular debido a que existe una disminución en la gluconeogénesis renal, además de la aparición de otros factores precipitantes como la disminución en el aclaramiento de los medicamentos hipoglucemiantes, desnutrición crónica, y la aparición de infecciones o enfermedad hepática o cardíaca concomitante [61].

## Evidencia Clínica Existente Entre La Variabilidad Glicémica Y Desenlaces Renales

Los ensayos clínicos que establecen la asociación entre los desenlaces renales y el control glucémico son escasos, con resultados que pueden variar según la población estudiada. Lee et al. evidenciaron que en individuos con enfermedad renal en estadio 3 y 4 y una hemoglobina glicosilada >7%, la mayor variabilidad glucémica se asoció con un menor riesgo de progresión a diálisis [62]; adicionalmente, Luk et al. en su estudio de 8439 pacientes con DM2 y función renal conservada con un periodo de seguimiento de 7.2 años encontró que valores elevados de hemoglobina glucosilada se asociaron con una aparición mayor de enfermedad renal crónica y enfermedad cardiovascular [63]; Wang et al. también investigaron el papel de la variabilidad glucémica con fluctuaciones entre la glucosa en ayunas y la glucemia postprandial, encontrando que la variabilidad a corto plazo se asoció con una disminución de la tasa de filtración glomerular y mayor riesgo de enfermedad renal terminal en pacientes con mal control glucémico [64].

## Conclusiones

La variabilidad glicémica es parámetro adicional al considerar el manejo apropiado del paciente diabético. La evidencia actual sugiere que la alta variabilidad glicémica se asocia con disfunción endotelial, riesgo de hipoglicemia, complicaciones cardiovasculares y deterioro de la función renal. No obstante, se hace necesaria la realización de estudios clínicos que permitan confirmar la asociación existente entre la variabilidad glucémica y la aparición o deterioro de la enfermedad renal diabética.

## Referencias

1. OMS (2020) Diabetes.

2. Los Standards of Medical Care in Diabetes (2020), Resumen redGDPS (ADA 2020).
3. Méndez YR, Quintanilla RA, Ramirez AF, Villamil ES (2019) Complicaciones agudas de la Diabetes mellitus, visión práctica para el médico en urgencias: Revisión de tema. *Revista cuarzo* 24: 17.
4. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M (2018) Complications of diabetes 2017. *Journal of Diabetes Research*. 2018: 1-4.
5. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR (2017) Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities. *CJASN* 12: 2032-2045.
6. Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group (2014) The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: Overview. *Diabetes Care* 37: 9-16.
7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW (2008) 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359: 1577-1589.
8. Suh S, Kim JH (2015) Glycemic variability: How Do We Measure It and Why Is It Important? *Diabetes Metab J*. 2015;39(4):273.
9. Delgado Gómez M (2014) ¿Qué podemos esperar del control de la variabilidad glucémica? *Avances en Diabetología* 30: 63-71.
10. Ceriello A, Monnier L, Owens D (2019) Glycaemic variability in diabetes: Clinical and therapeutic implications. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 7: 221-230.
11. Fleischer J, Cichosz SL, Hansen TK (2017) Comment on Lachin et al. Association of glycemic variability in type 1 diabetes with progression of microvascular outcomes in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 40: 777-783.
12. Hill NR, Oliver NS, Choudhary P, Levy JC, Hindmarsh P, et al. (2011) Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technology & Therapeutics* 13: 921-928.
13. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, et al. (2017) International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Dia Care* 40: 1631-1640.
14. Wang C, Lv L, Yang Y, Chen D, Liu G, et al. (2012) Glucose fluctuations in subjects with normal glucose tolerance, impaired glucose regulation and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 76: 810-815.
15. Riso A, Mercuri F, Quagliaro L, Damante G, Ceriello A (2001) Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 281: e924-e930.
16. Subramanian S, Hirsch IB (2018) Diabetic Kidney Disease: Is There a Role for Glycemic Variability? *Curr Diab Rep* 18: 13.
17. Zhang ZY, Miao LF, Qian LL, Wang N, Qi MM, et al. (2019) Molecular mechanisms of glucose fluctuations on diabetic complications. *Front Endocrinol* 10: 640.
18. Piconi L, Quagliaro L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, et al. Constant and intermittent high glucose enhances endothelial cell apoptosis through mitochondrial superoxide overproduction. *Diabetes Metab Res Rev* 22: 198-203.
19. Torimoto K, Okada Y, Mori H, Tanaka Y (2013) Relationship between fluctuations in glucose levels measured by continuous glucose monitoring and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes

- mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 12: 1.
20. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Zinman B, Rutledge BN (2008) Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial-revisited. *Diabetes* 57: 995-1001.
  21. Gorst C, Kwok CS, Aslam S, Buchan I, Kontopantelis E, Myint PK, et al. (2015) Long-term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dia Care* 38: 2354-2369.
  22. Takenouchi A, Tsuboi A, Kurata M, Fukuo K, Kazumi T. (2016) Carotid intima-media thickness and visit-to-visit hba1c variability predict progression of chronic kidney disease in type 2 diabetic patients with preserved kidney function. *Journal of Diabetes Research* 2016: 1-6.
  23. Caprnda M, Mesarsova D, Ortega PF, Krahulec B, Egom E, et al. (2017) Glycemic variability and vascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Folia Medica* 59: 270-278.
  24. Lachin JM, Bebu I, Bergenstal RM, Pop-Busui R, Service FJ, et al. (2017) Association of glycemic variability in type 1 diabetes with progression of microvascular outcomes in the diabetes control and complications trial. *Dia Care* 40: 777-783.
  25. Zhou Z, Sun B, Huang S, Zhu C, Bian M (2020) Glycemic variability: Adverse clinical outcomes and how to improve it? *Cardiovasc Diabetol* 19: 102.
  26. Ravona-Springer R, Heymann A, Schmeidler J, Moshier E, Guerrero-Berroa E, et al. (2017) Hemoglobin A1c variability predicts symptoms of depression in elderly individuals with type 2 diabetes. *Dia Care* 40: 1187-1193.
  27. Li TC, Yang CP, Tseng ST, Li CI, Liu CS, et al. (2017) Visit-to-visit variations in fasting plasma glucose and hba 1c associated with an increased risk of alzheimer disease: Taiwan diabetes study. *Dia Care* 40: 1210-1217.
  28. Saito Y, Noto H, Takahashi O, Kobayashi D (2019) Visit-to-visit hemoglobin a1c variability is associated with later cancer development in patients with diabetes mellitus. *The Cancer Journal* 25: 237-240.
  29. Beck RW, Connor CG, Mullen DM, Wesley DM, Bergenstal RM (2017) The fallacy of average: How using hba1c alone to assess glycemic control can be misleading. *Diabetes Care*.
  30. Frontoni S, Di Bartolo P, Avogaro A, Bosi E, Paolisso G, et al. (2013) Glucose variability: An emerging target for the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*.
  31. Zinman B, Marso SP, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. (2018) Day-to-day fasting glycaemic variability in devote: Associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (devote 2). *Diabetologia* 61: 48-57.
  32. Pieber TR, Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, et al. (2018) Devote 3: Temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia* 61: 58-65.
  33. Giacco F, Brownlee M (2010) Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation Research* 107: 1058-1070.
  34. Monnier L, Colette C (2008) Glycemic variability: Should we and can we prevent it? *Diabetes Care*.
  35. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, et al. (2008) Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 57: 1349-1354.
  36. Yoon JE, Sunwoo JS, Kim JS, Roh H, Ahn MY, et al. (2017) Poststroke glycemic variability increased recurrent cardiovascular events in diabetic patients. *Journal of Diabetes and its Complications* 31: 390-394.
  37. Bonke FC, Donnachie E, Schneider A, Mehring M (2016) Association of the average rate of change in HbA1c with severe adverse events: A longitudinal evaluation of audit data from the Bavarian Disease Management Program for patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 59: 286-293.
  38. Wan EYF, Fung CSC, Fong DYT, Lam CLK (2016) Association of variability in hemoglobin A1c with cardiovascular diseases and mortality in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus - A retrospective population-based cohort study. *Journal of Diabetes and its Complications* 30: 1240-1247.
  39. Skriver MV, Sandbæk A, Kristensen JK, Størring H (2015) Relationship of HbA1c variability, absolute changes in HbA1c, and all-cause mortality in type 2 diabetes: A Danish population-based prospective observational study. *BMJ Open Diabetes Research & Care* 3: e000060.
  40. Forbes A, Murrells T, Mulnier H, Sinclair AJ (2018) Mean HbA 1c, HbA 1c variability, and mortality in people with diabetes aged 70 years and older: A retrospective cohort study. *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 6: 476-486.
  41. Lachin JM, Bebu I, Bergenstal RM, Pop-Busui R, Service FJ, et al. (2017) Association of glycemic variability in type 1 diabetes with progression of microvascular outcomes in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 40: 777-783.
  42. Gu J, Fan YQ, Zhang JF, Wang CQ (2017) Impact of long-term glycemic variability on development of atrial fibrillation in type 2 diabetic patients. *Anatolian Journal of Cardiology* 18(6):410-416.
  43. Gu J, Fan YQ, Zhang JF, Wang CQ (2018) Association of hemoglobin A1c variability and the incidence of heart failure with preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension. *Hellenic Journal of Cardiology* 59: 91-97.
  44. Dorajoo SR, Ng JSL, Goh JHF, Lim SC, Yap CW, et al. (2017) HbA1c variability in type 2 diabetes is associated with the occurrence of new-onset albuminuria within three years. *Diabetes Research and Clinical Practice* 128: 32-39.
  45. Picconi F, Parravano M, Ylli D, Pasqualetti P, Coluzzi S, et al. (2017) Retinal neurodegeneration in patients with type 1 diabetes mellitus: The role of glycemic variability. *Acta Diabetologica* 54: 489-497.
  46. Simó-Servat O, Hernández C, Simó R (2019) Diabetic retinopathy in the context of patients with diabetes. *Ophthalmic Research* 62: 211-217.
  47. Gohbara M, Hibi K, Mitsuhashi T, Maejima N, Iwahashi N, et al. (2015) Glycemic variability on continuous glucose monitoring system correlates with non-culprit vessel coronary plaque vulnerability in patients with first-episode acute coronary syndrome – Optical coherence tomography study. *Circulation Journal* 80: 202-210.
  48. Yang HK, Kang B, Lee SH, Yoon KH, Hwang BH, et al. (2015) Association between hemoglobin A1c variability and subclinical coronary atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications* 29: 776-782.
  49. Sertbas Y, Ozdemir A, Sertbas M, Dayan A, Sancak S, et al. (2017) The effect of glucose variability on QTc duration and dispersion in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pakistan Journal of Medical Sciences* 33: 22-26.
  50. Zinman B, Marso SP, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. (2020)

- Day-to-day fasting glycaemic variability in devote: Associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (devote 2). *Diabetologia* 61: 48-57.
51. Reidy K, Kang HM, Hostetter T, Susztak K (2014) Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. *Journal of Clinical Investigation* 124: 2333–2340.
  52. Forbes JM, Cooper ME (2013) Mechanisms of diabetic complications. *Physiological Reviews*. 93: 137-188.
  53. Tanaka T, Higashijima Y, Wada T, Nangaku M (2014) The potential for renoprotection with incretin-based drugs. *Kidney International* 86.
  54. Lin YC, Chang YH, Yang SY, Wu KD, Chu TS (2018) Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *Journal of the Formosan Medical Association* 117: 662-675.
  55. Brownlee M (2001) Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414: 813-820.
  56. Subramanian S, Hirsch IB (2018) Diabetic kidney disease: Is There a Role for Glycemic Variability? *Current Diabetes Reports* 18.
  57. Meng X, Gong C, Cao B, Peng X, Wu D, et al. (2015) Glucose fluctuations in association with oxidative stress among children with T1DM: Comparison of different phases. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015.
  58. Lin CC, Chen CC, Chen FN, Li CI, Liu CS, et al. (2013) Risks of diabetic nephropathy with variation in hemoglobin A1c and fasting plasma glucose. *American Journal of Medicine* 126: 1017.
  59. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, et al. HbA1c variability as an independent correlate of nephropathy, but not retinopathy, in patients with type 2 diabetes: The renal insufficiency and cardiovascular events (RIACE) Italian multicenter study. *Diabetes Care* 36: 2301-2310.
  60. Frier BM, Scherthner G, Heller SR (2011) Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care* 34: S132-S137.
  61. Abe M, Kalantar-Zadeh K (2015) Haemodialysis-induced hypoglycaemia and glycaemic disarrays. *Nature Reviews Nephrology* 11: 302-313.
  62. Lee MY, Huang JC, Chen SC, Chiou HYC, Wu PY (2018) Association of HbA 1C variability and renal progression in patients with type 2 diabetes with chronic kidney disease stages 3-4. *International Journal of Molecular Sciences* 19: 4116.
  63. Luk AOY, Ma RCW, Lau ESH, Yang X, Lau WWY, et al. (2013) Risk association of HbA1c variability with chronic kidney disease and cardiovascular disease in type 2 diabetes: Prospective analysis of the hong kong diabetes registry. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 29: 384-390.
  64. Wang C, Song J, Ma Z, Yang W, Li C, et al. (2014) Fluctuation between fasting and 2-H postload glucose state is associated with chronic kidney disease in previously diagnosed type 2 diabetes patients with HbA1c  $\geq$  7%. *PLoS ONE* 9: e102941.