

Análisis de la Complejidad del Perfil Glucémico

Complejidad como Predictor de Diabetes Tipo 2

R. García Carretero, C. Rodríguez Castro, B. Vargas Rojo & A. Colás Herrera

Servicio de Medicina Interna - Hospital Universitario de Móstoles

Introducción

Cuando los criterios diagnósticos para la diabetes tipo 2 se cumplen, se admite que ya existe un daño significativo en el mecanismo glucorregulador, y que la función beta-pancreática ha disminuido al menos el 50 % de su capacidad. Situar el umbral por debajo de 126 mg/dl de gluemia en ayunas y de 6,5 % de HbA1c aumentaría los falsos positivos. Gracias a la utilización de **CGMs** (*Continuous Glucose Monitoring*) se puede obtener una nueva manera de realizar un control glucémico en pacientes diabéticos, pero también se pueden usar en **pacientes prediabéticos**. El objetivo es obtener una serie temporal que valore la **variabilidad glucémica**. Un nuevo acercamiento al diagnóstico de la diabetes es estudiar la dinámica de la glucosa, más que apoyarse en valores transversales.



Figura 1: Sistema de Monitorización Continua de Glucosa

El estudio de la **dinámica de la curva de glucosa** es una herramienta que puede cuantificar la evolución de las formas prediabéticas a diabetes establecida. De manera convencional este estudio se realiza mediante

métodos estadísticos (media, mediana, desviación estándar), que asumen que un valor de glucosa es aleatorio, cuando en realidad depende del previo. Sin embargo, se puede realizar un análisis de cuán compleja es una serie temporal, mediante técnicas derivadas de la **dinámica no lineal**.

Este estudio de la complejidad de la curva ya se ha realizado en frecuencia cardíaca, termoregulación o neurología, y se basa en que los mecanismos que regular y contrarregulan un sistema son variados y producen curvas llenas de *feed-back* y *feed-forward*, respectivamente, de modo que es razonable pensar que esta complejidad de regulación-contrarregulación se va perdiendo como síntoma temprano de la enfermedad. La principal idea es que cuanto más compleja es una curva, más depende ésta de los pequeños detalles (esto es, de los variados mecanismos de compensación y regulación), y que **la pérdida de la complejidad de la curva conduce a la disglucemia**.

Objetivos

El presente estudio examina si este análisis de cuán compleja es una curva de gluemia provee tanta o más información que la que es aportada por las variables convencionales (HbA1c, glucosa en ayunas, etc) sobre la **pérdida de glucorregulación** y si se puede predecir el desarrollo de la diabetes en los pacientes estudiados.

Material y Métodos

Se realizaron **glucometrías continuas** mediante CGM (una medición cada 5 minutos) para obtener curvas de al menos 24 horas, de 206 pacientes con riesgo de padecer diabetes, que cumplieran al menos una de estas condiciones:

- HTA esencial,
- IMC \geq de 30 kg/m²,
- familiar en primer grado con diabetes.

También se les cuantificó la gluemia basal, perfil lipídico, Hb glicada, índice HOMA, insulina basal, cistatina C y albuminuria. Se les hizo una revisión cada 6 meses, hasta obtener un seguimiento total de 18 meses. Se aplicó el análisis de la complejidad de cada serie temporal, mediante el cálculo de DFA (*Detrended Fluctuation Analysis*).

El exponente DFA, llamado α , será la pendiente de la línea de regresión de los puntos calculados en la gráfica generada por la siguiente fórmula.

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^n [y(k) - y_n(k)]^2} \quad (1)$$

Resultados

En la población estudiada, el análisis de la complejidad de la curva temporal de la glucosa, cuantificada mediante DFA, fue un predictor independiente del desarrollo de diabetes. En el análisis univariado, la probabilidad de desarrollar diabetes aumentó más de tres veces por cada 0,1 unidad de aumento de DFA. Un sistema regulador

sano debería detectar y corregir cualquier salida de la normalidad, produciendo una curva muy irregular, con numerosos ascensos y descensos, es decir, mucha complejidad. Cuando el sistema comienza a fallar, comienzan a aparecer oscilaciones más amplias, pero en menor número.

También en el análisis multivariado la complejidad se mantiene como predictor del desarrollo de diabetes, al mismo nivel que la gluemia en ayunas y HbA1c.

	Coefficiente <i>r</i>	<i>p</i>
Glucosa en ayunas	0,153	0,03
HbA1c	0,290	<0,001
Sd. Metabólico	0,161	0,02

Tabla 1: Correlaciones de DFA con algunas variables clínicas

	Beta	Efecto	<i>p</i>
Gluemia en ayunas	0,0958	1,101	0,005
HbA1c	4,342	7,683	0,005
DFA	8,607	5,472	0,008

Tabla 2: Análisis de supervivencia de Cox, que incluye DFA y las variables clínicas relevantes

Discusión

La **dinámica de la gluemia** es importante no tanto por las hipogluemias, sino por favorecer el estrés oxidativo inducido por las oscilaciones glucémicas.

En un estudio previo, ya habíamos observado que la complejidad del perfil glucémico disminuía desde el paciente sano, pasando por el síndrome metabólico, hasta alcanzar la diabetes establecida. Otros autores han demostrado que los pacientes sin tratamiento antidiabético presentan un descenso en la complejidad de la curva, asociada al descenso de la reserva beta pancreática y a un empeoramiento del control glucémico.

Este es el primer análisis prospectivo que demuestra la influencia de la complejidad glucémica con el desarrollo de diabetes.

Dada la proliferación del uso de los CGMs como herramienta no sólo en diabetes tipo 1, sino también en la tipo 2, y que existen tratamientos para retrasar o prevenir la progresión de prediabetes a diabetes establecida, es importante realizar un *screening* a pacientes de alto riesgo para diagnóstico y tratamiento precoces. De este modo, estos resultados plantean si el análisis de complejidad de la curva glucémica obtenida mediante CGM en pacientes prediabéticos puede ayudar a establecer el riesgo de progresar a diabetes.

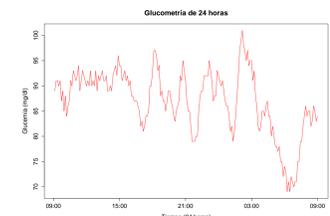


Figura 2: Gráfico de una glucometría de 24 horas

es importante realizar un *screening* a pacientes de alto riesgo para diagnóstico y tratamiento precoces. De este modo, estos resultados plantean si el análisis de complejidad de la curva glucémica obtenida mediante CGM en pacientes prediabéticos puede ayudar a establecer el riesgo de progresar a diabetes.

Conclusiones

En nuestra población, el análisis del perfil glucémico cuantificado mediante DFA fue un predictor del desarrollo de diabetes. Realizar un perfil glucémico mediante un CGM que incluyera DFA podría ser útil para evaluar el riesgo de progresión a diabetes.

Referencias

- [1] Juan Churrua, Luis Vigil, Esther Luna, Julian Ruiz-Galiana, and Manuel Varela. The route to diabetes: Loss of complexity in the glycemic profile from health through the metabolic syndrome to type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 1:3–11, 2008.
- [2] Manuel Varela, Carmen Rodriguez, Luis Vigil, Eva Cirugeda, Ana Colas, and Borja Vargas. Glucose series complexity at the threshold of diabetes. *Journal of diabetes*, 7(2):287–293, 2015.
- [3] Luis Vigil, Rafael Garcia Carretero, Julian Ruiz-Galiana, Manuel Varela, Carmen Rodriguez Castro, Borja Vargas, and Emilio García Delgado. Glucose time series complexity as a predictor of type 2 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 2016.