

PERO LA HbA_{1c} NO ES SUFICIENTE



EL IMPACTO DE
LA DIABETES

DIAGNÓSTICO

RECOMENDACIONES
ADA

CONTROL
GLUCÉMICO

LA HbA_{1c} NO ES
SUFICIENTE

AUTOMONITOREO

BENEFICIOS

Limitaciones de la HbA_{1c}

Muchas condiciones ocasionan mediciones equivocadas de HbA_{1c}

- Anemia hemolítica
- Terapia con hierro
(disminuye las concentraciones de HbA1c)
- Embarazo
- Insuficiencia renal crónica



American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2015: summary of revisions. Diabetes Care. 2015 Jan;38 Suppl:S4.

Limitaciones de la HbA_{1c}

La exactitud de la HbA_{1c} depende del método y del laboratorio empleado.

- Cromatografía por intercambio iónico
- Cromatografía de afinidad
- Métodos de inmunoensayo
- Electroforesis

Un paciente que está siendo evaluado por 2 laboratorios o 2 diferentes métodos pueden tener resultados clínicamente diferentes.



American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2015: summary of revisions. Diabetes Care. 2015 Jan;38 Suppl:S4.

Limitaciones de la HbA_{1c}

Variabilidad en la vida media
de los eritrocitos.

Persona sana: 146 días



Paciente DM: 81 días



American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2015: summary of revisions. *Diabetes Care*. 2015 Jan;38 Suppl:S4. Virtue MA1, Furne JK, Nuttall FQ, et al. Relationship between GHb concentration and erythrocyte survival determined from breath carbon monoxide concentration. *Diabetes Care*. 2004 Apr;27(4):931-5.

Limitaciones de la HbA_{1c}

No proporciona una medida de la variabilidad glucémica (VG) diaria.

Útil para evaluar el control a mediano plazo.



American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2015: summary of revisions. Diabetes Care. 2015 Jan;38 Suppl:S4.

Limitaciones de la HbA_{1c}

Hay 3 aspectos fundamentales para el control glucémico en DM que no pueden identificarse con HbA_{1c}.

Variabilidad
glucémica

Episodios de
hipoglucemia

Episodios de
hiperglucemia.



Behan KJ1, Merschen J. HbA_{1c} does not always estimate average glucose.
Clin Lab Sci. 2011 Spring;24(2):71-7.

Limitaciones de la HbA_{1c}

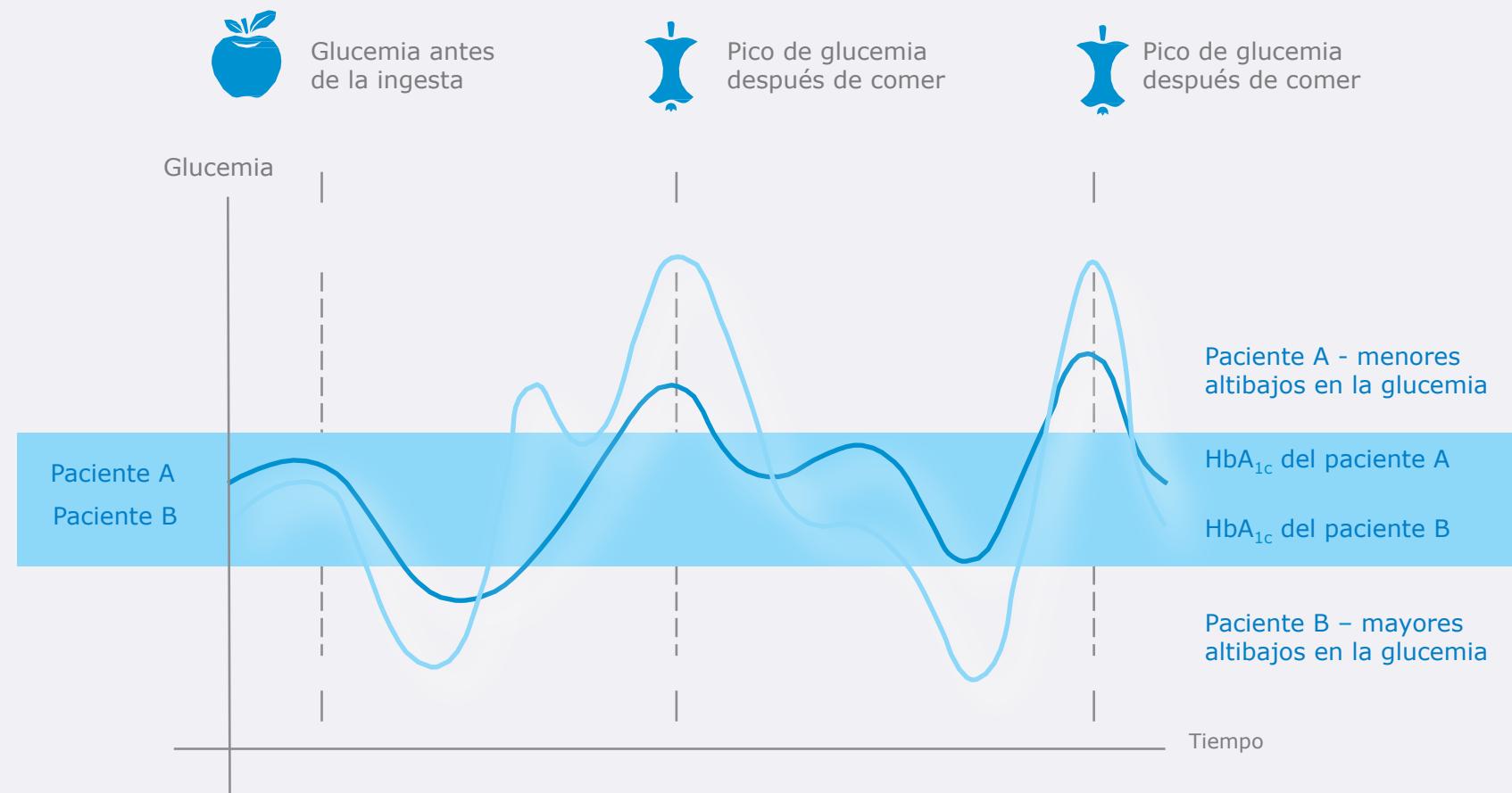


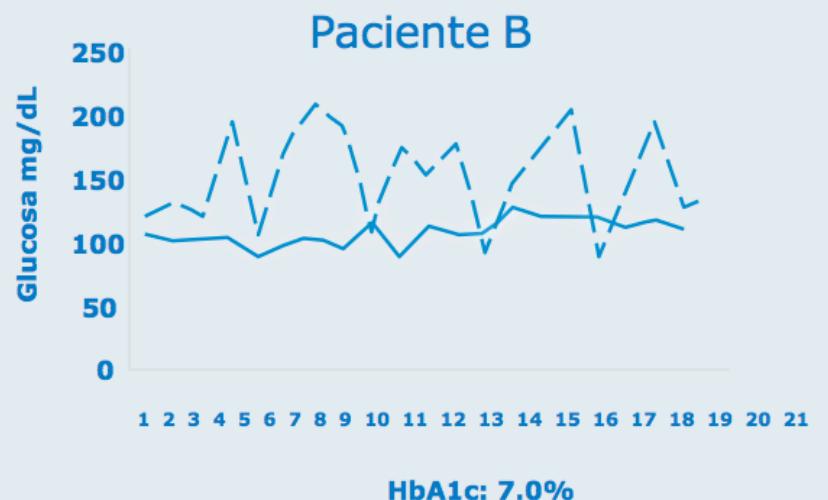
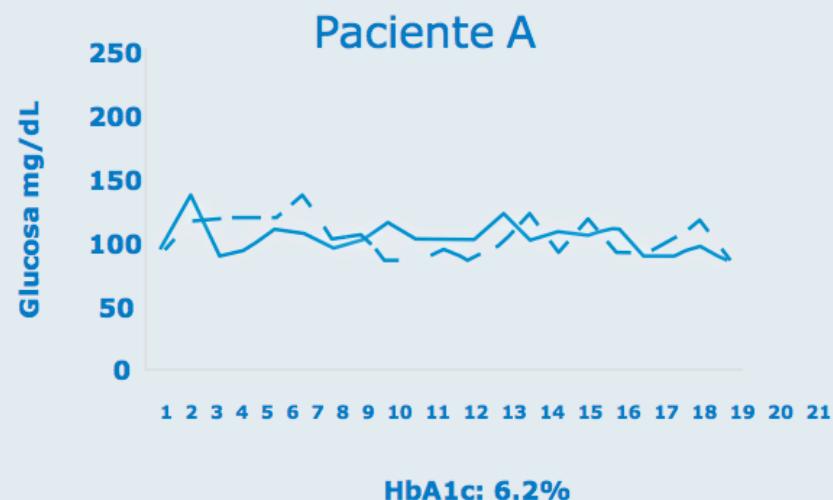
Ilustración simplificada sólo con fines explicativos.



Limitaciones de la HbA_{1c}

Dos pacientes con el mismo nivel de HbA1C pueden experimentar diferentes cambios de la glucemia y pueden requerir significativamente diferentes enfoques de tratamiento.

La HbA1C no muestra la exposición de la glucosa a corto plazo.
Variabilidad en la medición de HbA1c en 2 pacientes diferentes.



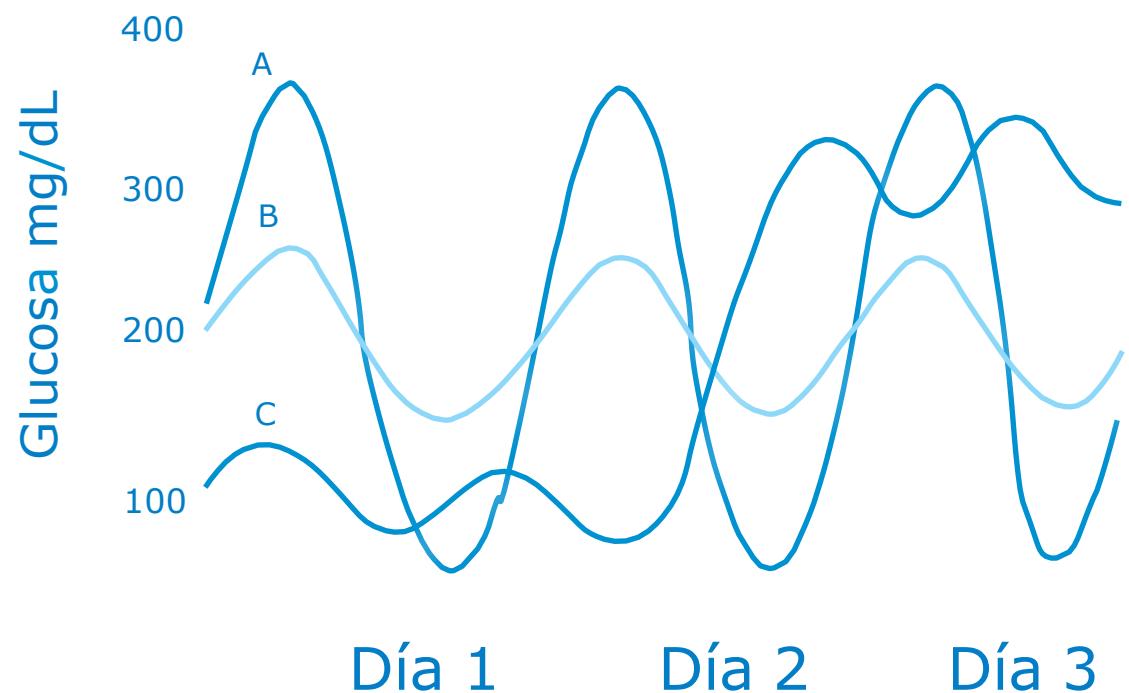
Behan KJ1, Merschen J. HbA1c does not always estimate average glucose.
Clin Lab Sci. 2011 Spring;24(2):71-7.

VARIABILIDAD GLUCÉMICA



Variabilidad glucémica

La VG se incrementa en personas con diabetes



Diversos estudios demuestran que las variaciones entre hiperglucemias (picos) e hipoglucemias (nadires) producen estrés oxidante, causante de complicaciones micro y macrovasculares en pacientes con DM.



Suh S1, Kim JH2. Glycemic Variability: How Do We Measure It and Why Is It Important? Diabetes Metab J. 2015 Aug;39(4):273-82.
doi: 10.4093/dmj.2015.39.4.273.

Variabilidad glucémica

Diversos estudios demuestran que las variaciones entre hiperglucemias (picos) e hipoglucemias (nadires) producen estrés oxidante, causante de complicaciones micro y macrovasculares en pacientes con DM.

*Suh S1, Kim JH2. Glycemic Variability: How Do We Measure It and Why Is It Important? *Diabetes Metab J.* 2015 Aug;39(4):273-82. doi: 10.4093/dmj.2015.39.4.273.

**Ceriello A, Kilpatrick ES. Glycemic variability: both sides of the story. *Diabetes Care.* 2013 Aug;36 Suppl 2:S272-5.

***Hirsch I. Glycemic variability: It's not just about A1C anymore!. *Diabetes Technology.* 2005;7(5):780-783.



Disglucemia



El término disglucemia hace referencia a la falta de regulación en los niveles de glucosa en sangre basado en tres parámetros principales.

“Se sugiere fuertemente que una estrategia antidiabética global debe estar enfocada en reducir al mínimo los diversos componentes de la disglucemia”.



Monnier L., Colette C. Glycemic Variability. Should we and can we prevent it?.
Diabetes Care 2008;31(2):S150-S154.

Variabilidad glucémica

Factores que correlacionan con el desarrollo de complicaciones graves en pacientes con DM1 y DM2:

Evitar las fluctuaciones de glucosa en pacientes con DM es un reto emergente en el tratamiento de la diabetes.

Niveles elevados de HbA_{1c}

Variabilidad glucémica

Disfunción endotelial

Aumento en la inflamación



Ceriello A, Kilpatrick ES. Glycemic variability: both sides of the story. Diabetes Care. 2013 Aug;36 Suppl 2:S272-5.

Mecanismo molecular de daño por variabilidad glucémica

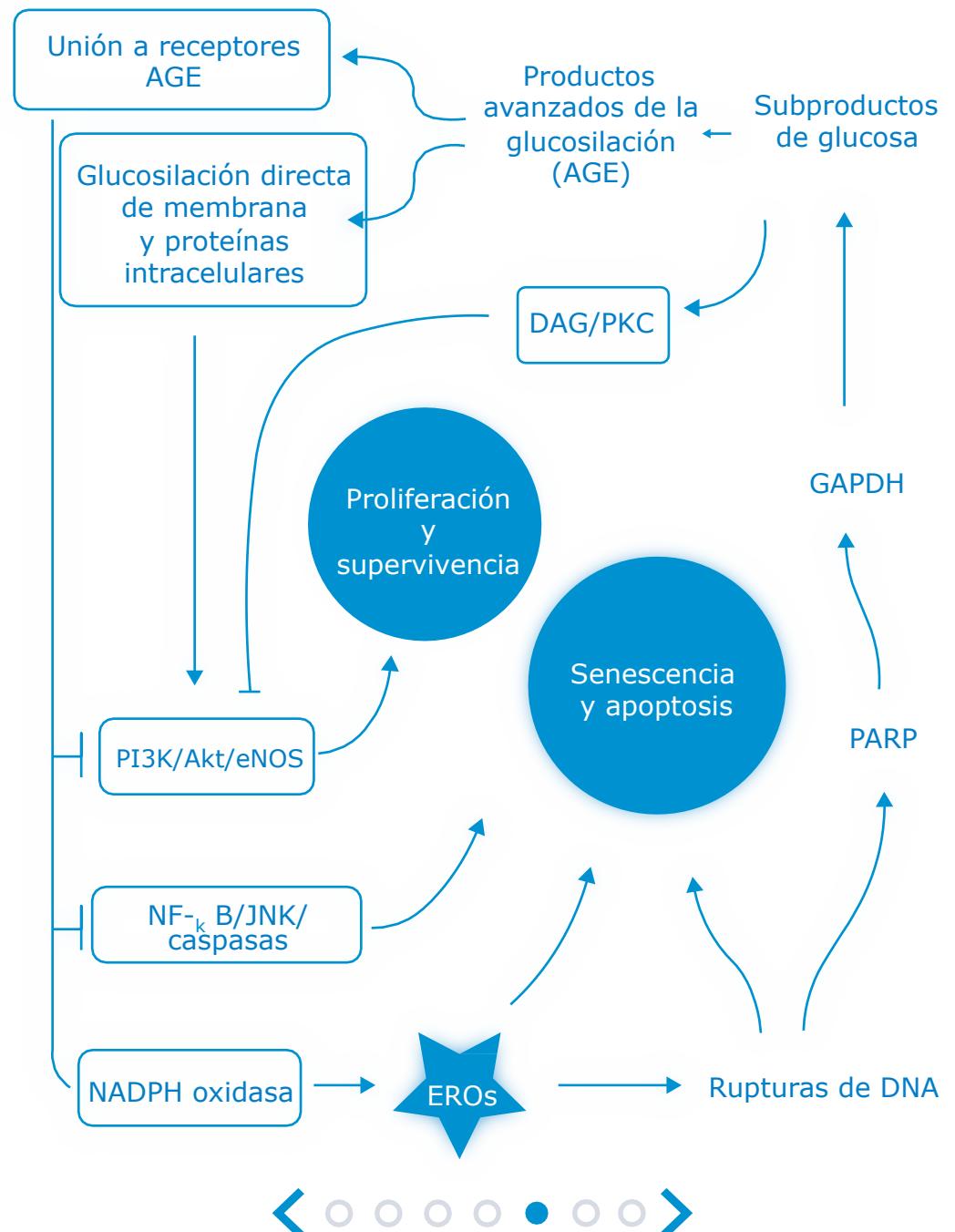
Activación de estrés oxidante y la aparición de especies reactivas de oxígeno.

Activación de PKC-β

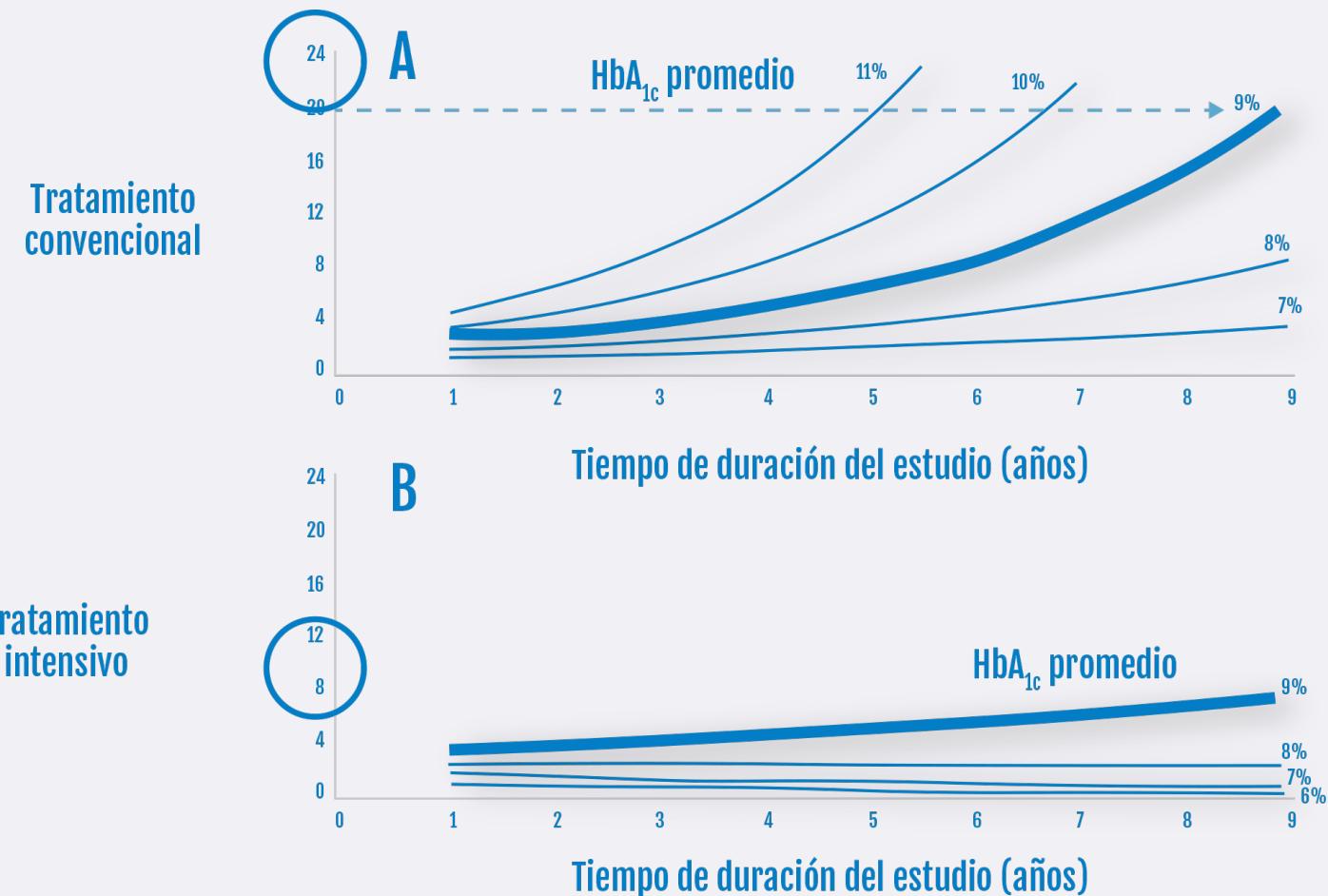
Aumento de apoptosis en células endoteliales.



Hirsch I. Glycemic variability: It's not just about A1C anymore!. Diabetes Technology. 2005;7(5):780-783.
Spinetti G., Kraenkel N., Emanueli C., Madeddu P. Diabetes and Vessel Wall Remodelling: from mechanistic insights to regenerative therapies. Cardiovascular Research 2008.



El riesgo de complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes no depende únicamente de HbA_{1c}



El riesgo de retinopatía en pacientes control fue 2.5 veces mayor que en pacientes del grupo experimental, a pesar de que ambos tienen un promedio de 9% HbA_{1c}.

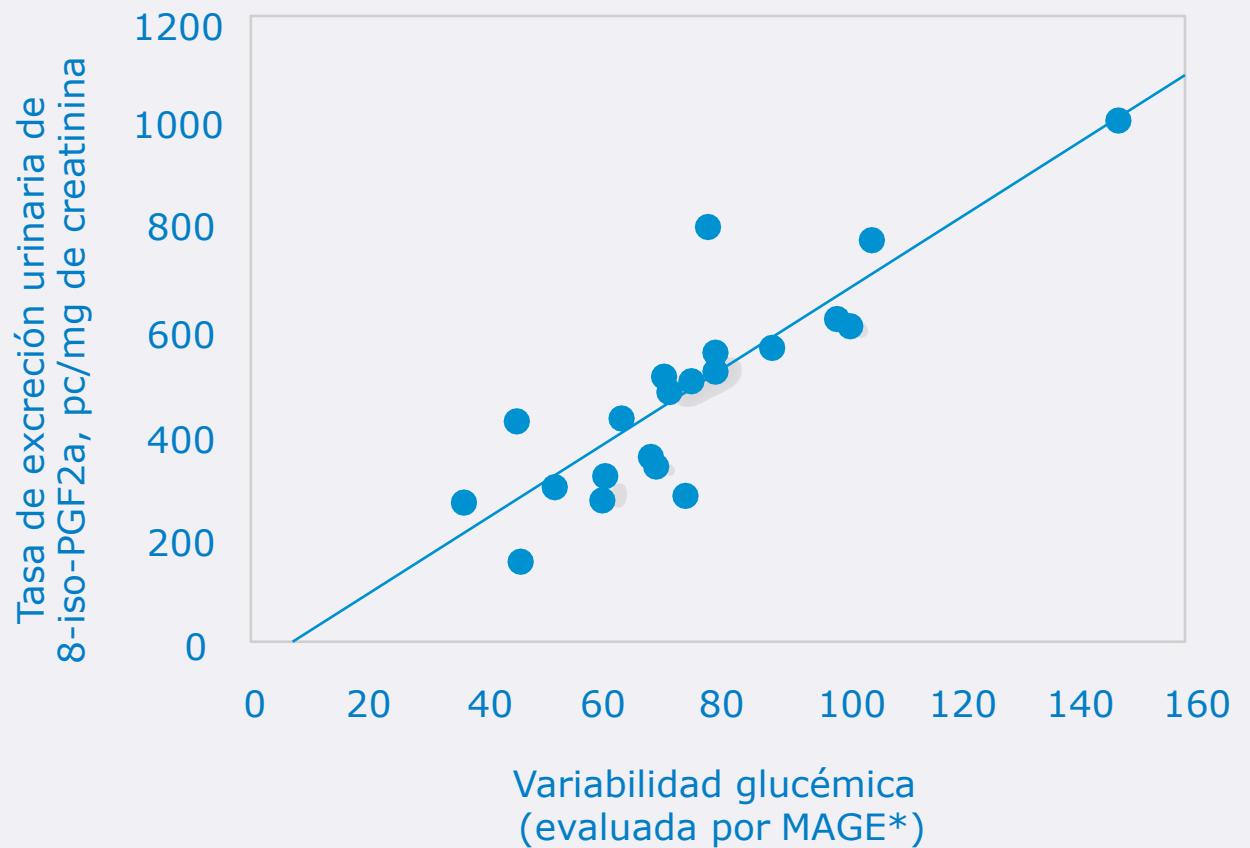
Los datos sugieren que dichos hallazgos se relacionan más a la variabilidad glucémica más que a la HbA_{1c}.



Hirsch I. Glycemic variability: It's not just about A1C anymore!. Diabetes Technology. 2005;7(5):780-783.

Contribución de las luctuaciones glucémicas en la activación del estrés oxidante

Existe una correlación directa ($r=0.86$, $P<0.001$) entre la variabilidad glucémica y la activación de estrés oxidante.



Monnier L., Colette C. Glycemic Variability. Should we and can we prevent it?. Diabetes Care 2008;31(2):S150-S154.

Variabilidad glucémica

Relevante en el desarrollo
de complicaciones:

- El sistema nervioso puede ser particularmente vulnerable a los cambios inducidos por la vg, la cual tiene efecto en el desarrollo de neuropatía periférica en pacientes con DM.



Ceriello A, Kilpatrick ES. Glycemic variability: both sides of the story. Diabetes Care. 2013 Aug;36 Suppl 2:S272-5.

Variabilidad glucémica

La variabilidad glucémica induce una memoria metabólica, incluso después de la normalización.

- Persistencia del estrés vascular diabético una vez que se normalizó la glucemia. Se produce tanto en diabetes tipo 1 y tipo 2.
- Exceso del anión superóxido (O_2^-), producido por la mitocondria en respuesta a la hiperglucemia lleva a perturbaciones a nivel nuclear debido a la acumulación de Sustancias potencialmente dañinas tales como productos finales avanzados de glicación, proteína quinasa C, y el factor kappa B nuclear.

La memoria metabólica inducida por la VG puede generar alteraciones a largo plazo.

- Estos efectos adversos no se revierten cuando se corrige la hiperglucemia, y algunos pueden ser permanentes debido a los cambios epigenéticos.
- La mejor estrategia es optimizar el control metabólico lo antes posible, incluso antes de que se diagnostica la diabetes.



Schisano B, Tripathi G, McGee K, et al. Glucose oscillations, more than constant high glucose, induce p53 activation and a metabolic memory in human endothelial cells. *Diabetologia*. 2011 May;54(5):1219-26. Ceriello A1, Ihnat MA, Thorpe JE. Clinical review 2: The "metabolic memory": is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Feb;94(2):410-5.

Complicaciones en DM por variabilidad glucémica

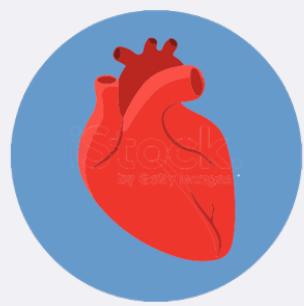


Complicaciones
microvasculares

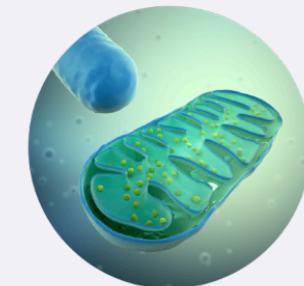


Aumento del
estrés oxidativo

Complicaciones
macrovasculares



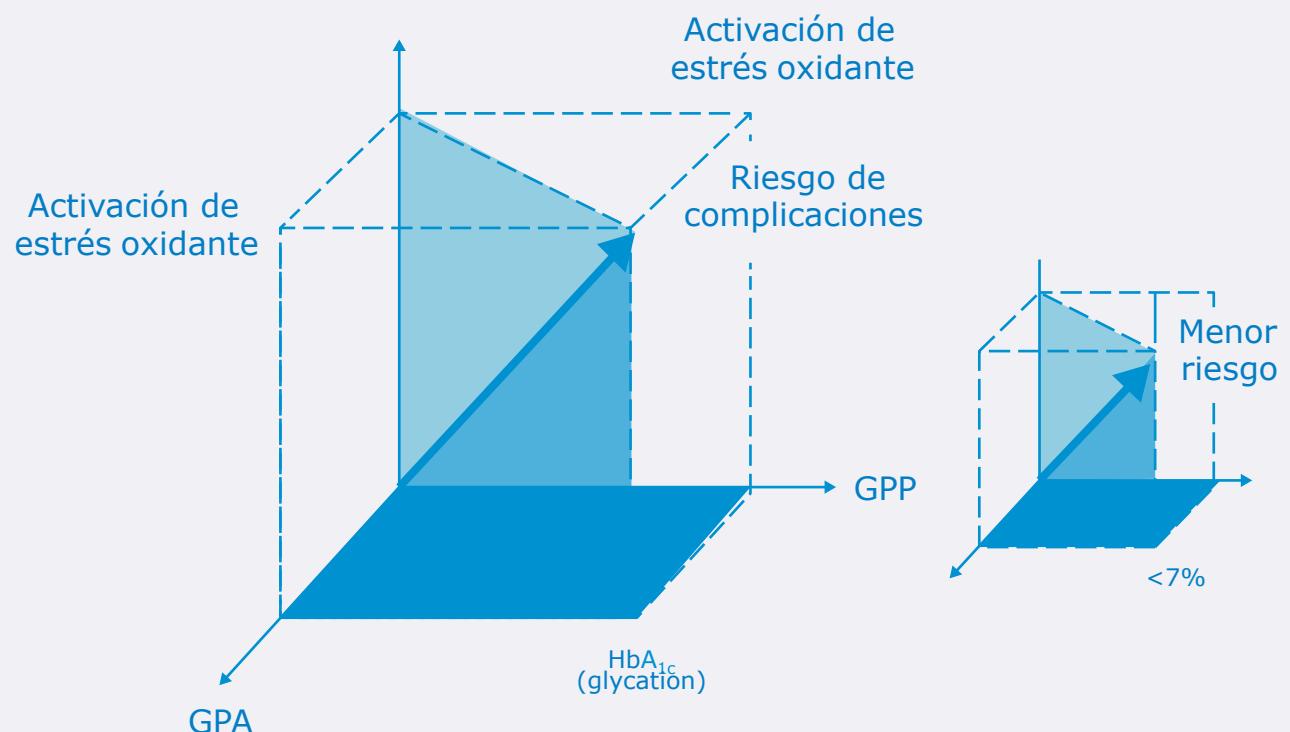
Memoria
metabólica



Ceriello A, Kilpatrick ES. Glycemic variability: both sides of the story. Diabetes Care. 2013 Aug;36 Suppl 2:S272-5.

Consecuencias clínicas de la disglucemia

La disglucemia activa las alteraciones metabólicas que producen las complicaciones en la DM.



Adaptado de Monnier et al. . Glycemic Variability. Should we and can we prevent it?. 2008
Abreviaciones: Glucosa plasmática en ayuno(GPA), Glucosa plasmática postprandial (GPP)



Monnier L., Colette C. Glycemic Variability. Should we and can we prevent it?.
Diabetes Care 2008;31(2):S150-S154.

Variabilidad glucémica

La variabilidad glucémica es un concepto complejo que requiere diversos parámetros, sin embargo podemos manejar un concepto más simple el de “zona de control glucémico”.



Ampudia-Blasco, F et al. Importancia de la variabilidad del control glucémico diario en la consecución de los objetivos de control en la diabetes mellitus Tipo 2: papel de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4. Med Clin (Barc). 2010;135(Supl 2):33-39

ZONA DE CONTROL



EL IMPACTO DE
LA DIABETES

DIAGNÓSTICO

RECOMENDACIONES
ADA

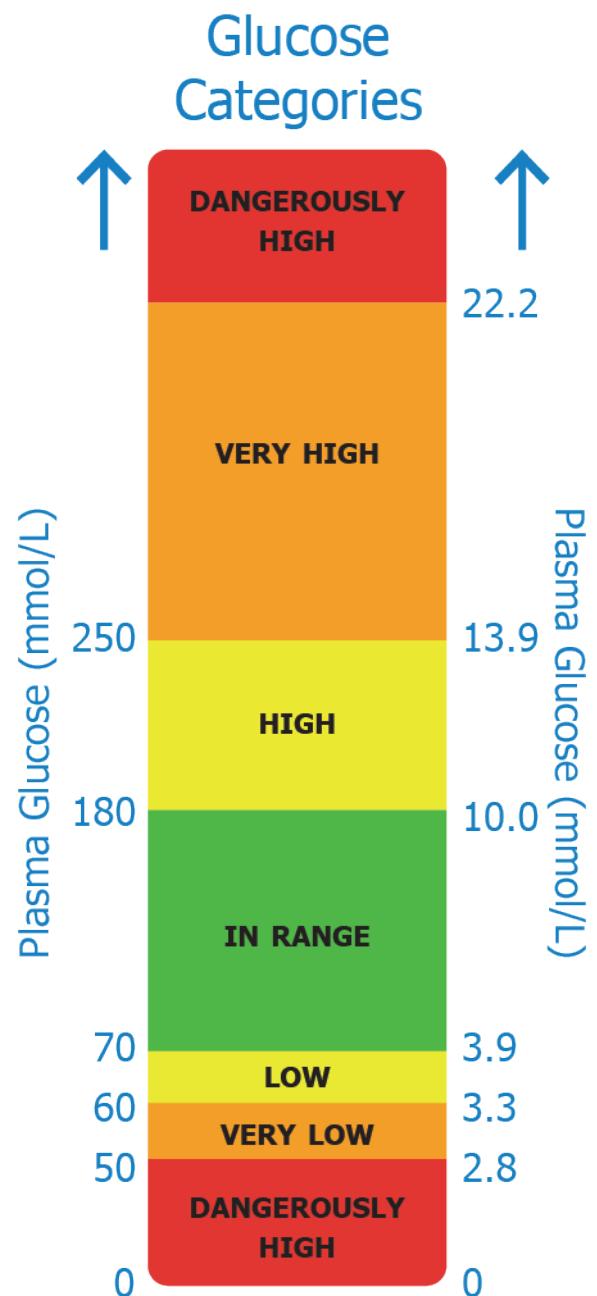
CONTROL
GLUCÉMICO

LA HbA_{1c} NO ES
SUFICIENTE

AUTOMONITOREO

BENEFICIOS

Zona de Control



La zona de control (del inglés time in range o target zone) se encuentra definido como una medida del tiempo en que la glucosa en sangre se mantiene dentro del objetivo.

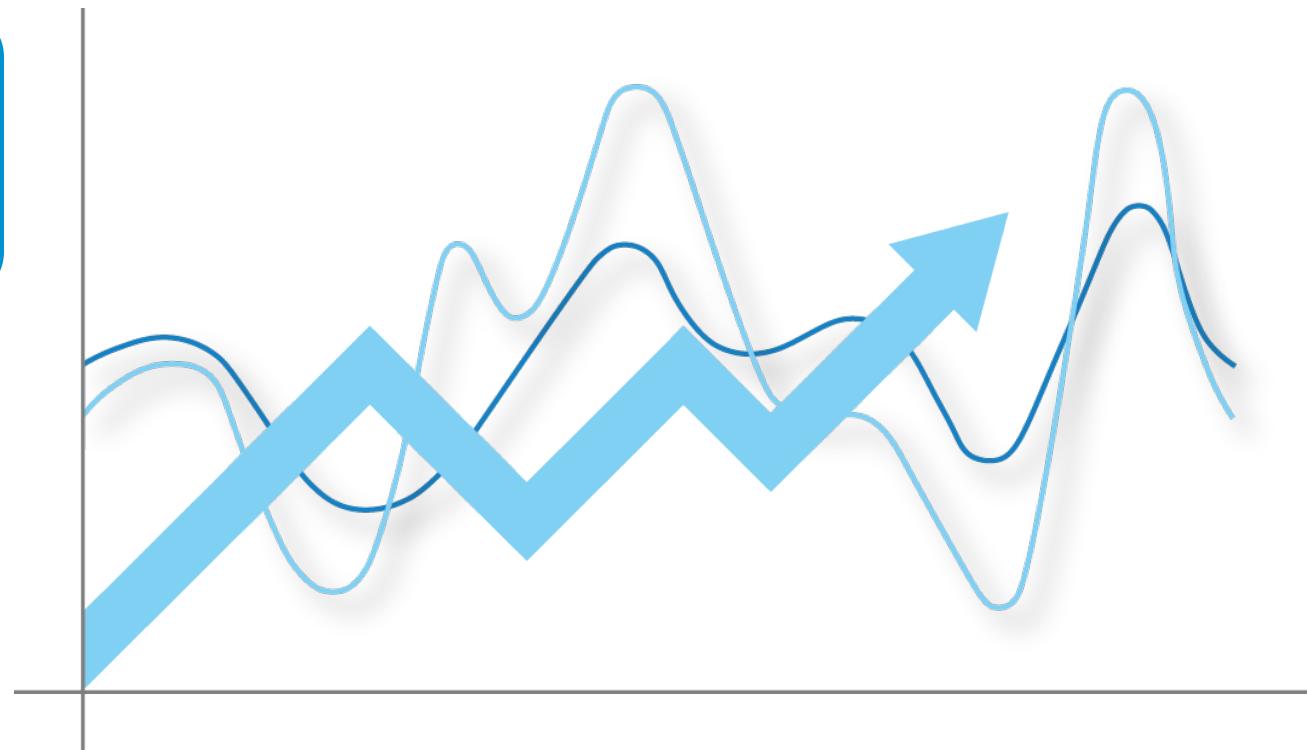


Omar AS, Salama A, Allam M, Elgohary Y, Mohammed S, Tuli AK, et al. Association of time in blood glucose range with outcomes following cardiac surgery. BMC Anesthesiol. 2015;15:14.

Zona de Control

Clinicamente es importante conocer cuánto tiempo se encuentran los pacientes dentro de la zona de control

Entre más tiempo se encuentren fuera de esta zona, el daño a su salud será mayor



Bergenstal, Richard M., et al. "Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the Ambulatory Glucose Profile (AGP)." *Diabetes technology & therapeutics* 15.3 (2013): 198-211.

Zona de Control

La supervivencia de los pacientes críticamente enfermos sin diabetes está fuertemente asociado con que el paciente se mantenga

en más del **80%** dentro
de parámetros entre 70 a 140 mg/dL)



Krinsley JS, Preiser JC. Time in blood glucose range 70-140 mg/dL >80% is strongly associated with increased survival in non-diabetic critically ill adults. Crit Care. 2015;19:179.

Zona de Control

CASO 1

- 60 años
- DM de 2 años de evolución
- HbA1c 6.5

¿Ambos se encuentran en su zona de control?



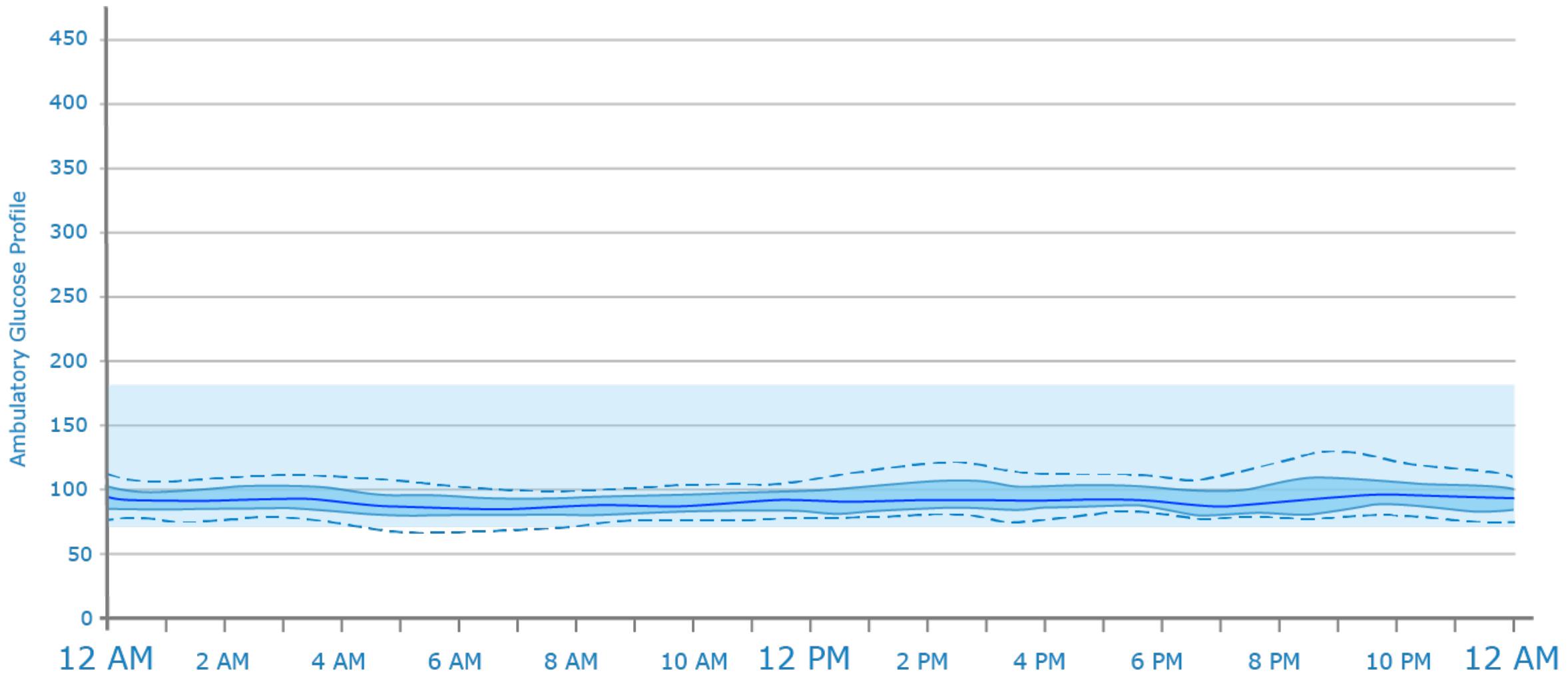
CASO 2

- 60 años
- DM de 2 años de evolución
- HbA1c 6.5



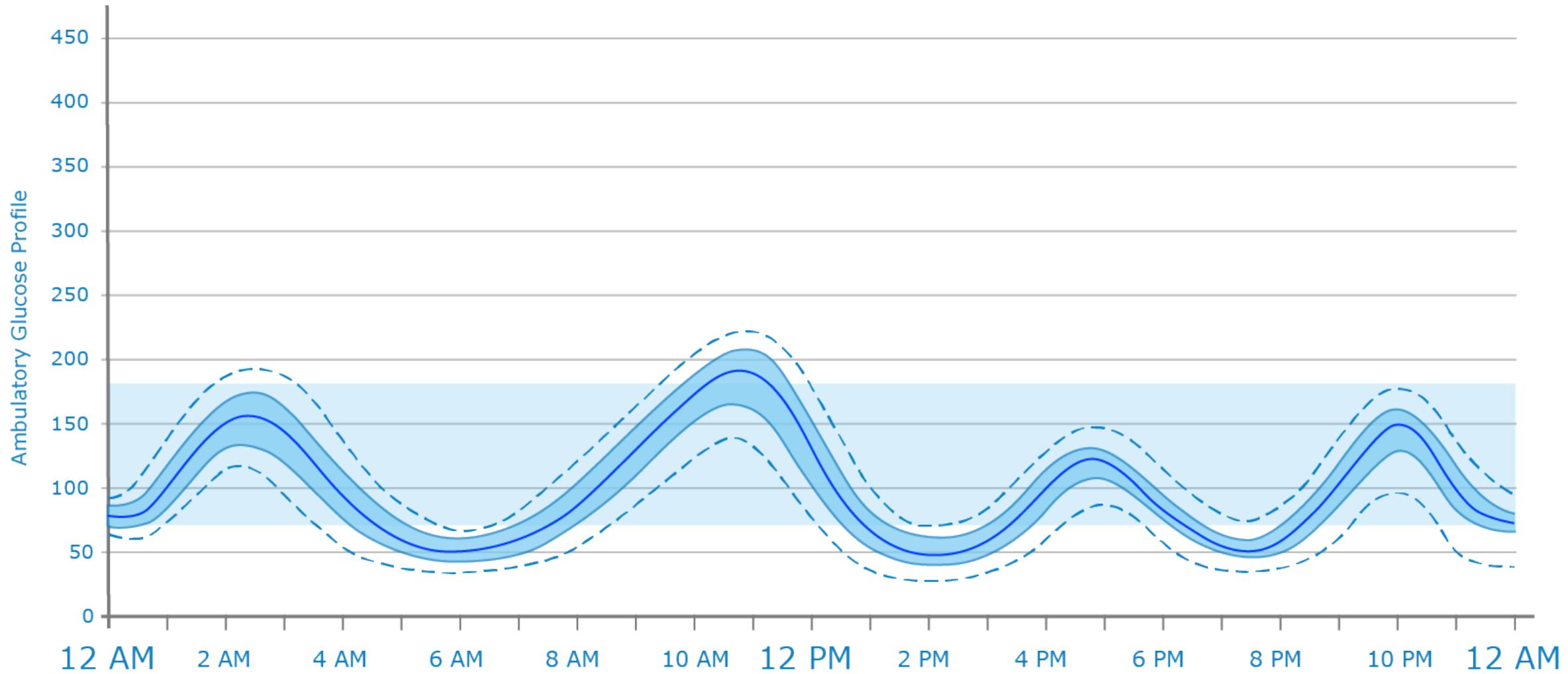
Campuzano-Maya et al. La HbA_{1c} en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes.
Medicina y laboratorios, volumen 16, número 5-6, 2010.

Caso 1



Modificado a partir de Bergenstal, Richard M., et al. "Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the Ambulatory Glucose Profile (AGP)." *Diabetes technology & therapeutics* 15.3(2013): 198-211.

Caso 2



Modificado a partir de Bergenstal, Richard M., et al. "Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the Ambulatory Glucose Profile (AGP)." *Diabetes technology & therapeutics* 15.3(2013): 198-211.

Zona de Control

¿Por qué si ambos se encuentran con la misma HbA1c, uno está en control y el otro no?

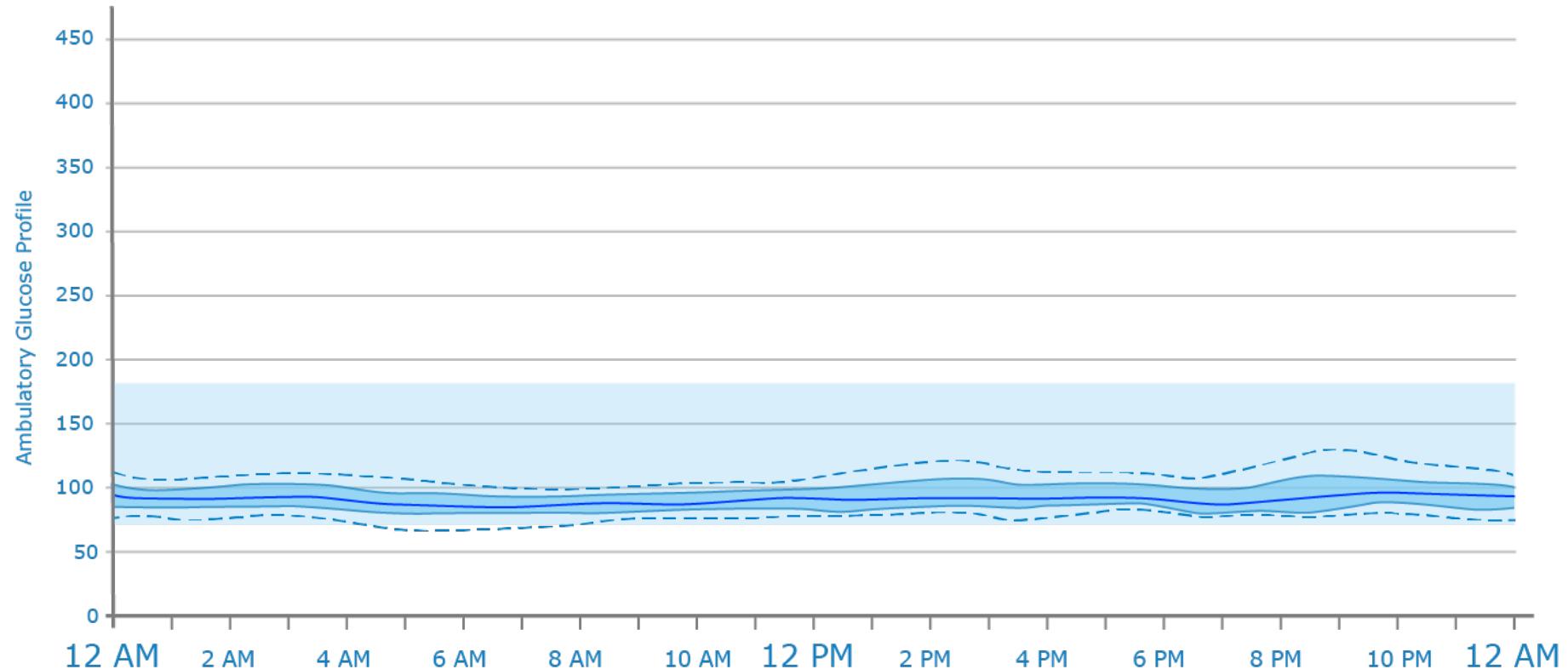


La HbA1c mide la concentración de glucosa acumulada a lo largo de la vida del eritrocito, sin embargo no detecta esas fluctuaciones en la glucosa.

Campuzano-Maya et al. La HbA1c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes. Medicina y laboratorios, volumen 16, número 5-6, 2010.

Zona de Control

La FDA recomienda que se evalue si el tratamiento es el adecuado a través del uso de la "zona de control"



Time in Range, Quality of Life Gain Attention at FDA Diabetes Workshop. Agosto 2016. AJMC. Disponible en: <http://www.ajmc.com/Newsroom/time-in-range-quality-of-life-gain-attention-at-fda-workshop-advocate-reports#sthash.Pf6a5YEe.dpuf>
Brewer KW, et al. Slicing the pie. Correlating HbA_{1c}-values with average blood glucose values in a pie chart form. *Diabetes Care*. 1998;21(2):209-12

HIPOGLUCEMIA



EL IMPACTO DE
LA DIABETES

DIAGNÓSTICO

RECOMENDACIONES
ADA

CONTROL
GLUCÉMICO

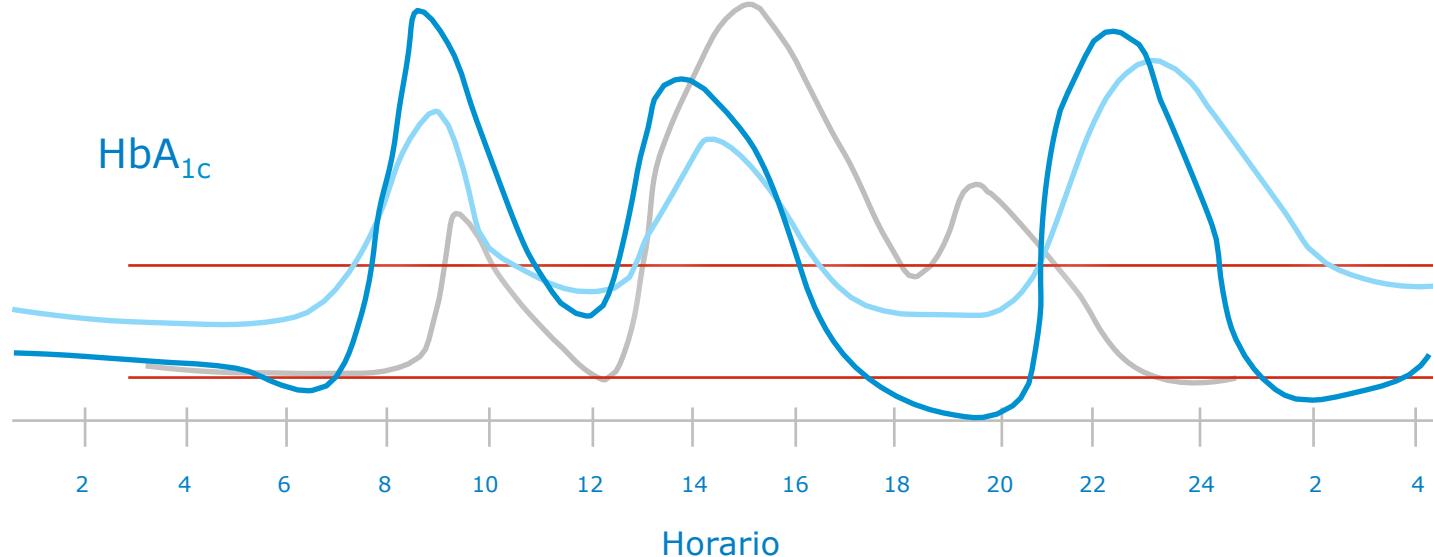
LA HbA_{1c} NO ES
SUFICIENTE

AUTOMONITOREO

BENEFICIOS

Hipoglucemia

La HbA_{1c} no necesariamente releva los episodios de hipoglucemia.



Un buen control glucémico incluye conseguir el objetivo de HbA_{1c} sin hipoglucemias.

Una medición de A1C independiente no revela episodios de hipoglucemia o indicadores de riesgo de hipoglucemia diarios.



Lipska KJ1, Warton EM, Huang ES, et al. HbA1c and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: the Diabetes and Aging Study. Diabetes Care. 2013 Nov;36(11):3535-42.

Hipoglucemia

El control metabólico estricto se puede lograr mediante tratamiento intensivo con insulina, lo que se asocia con un riesgo elevado de hipoglucemia severa.

Mortalidad por hipoglicemia en pacientes con DM: 6-7%.



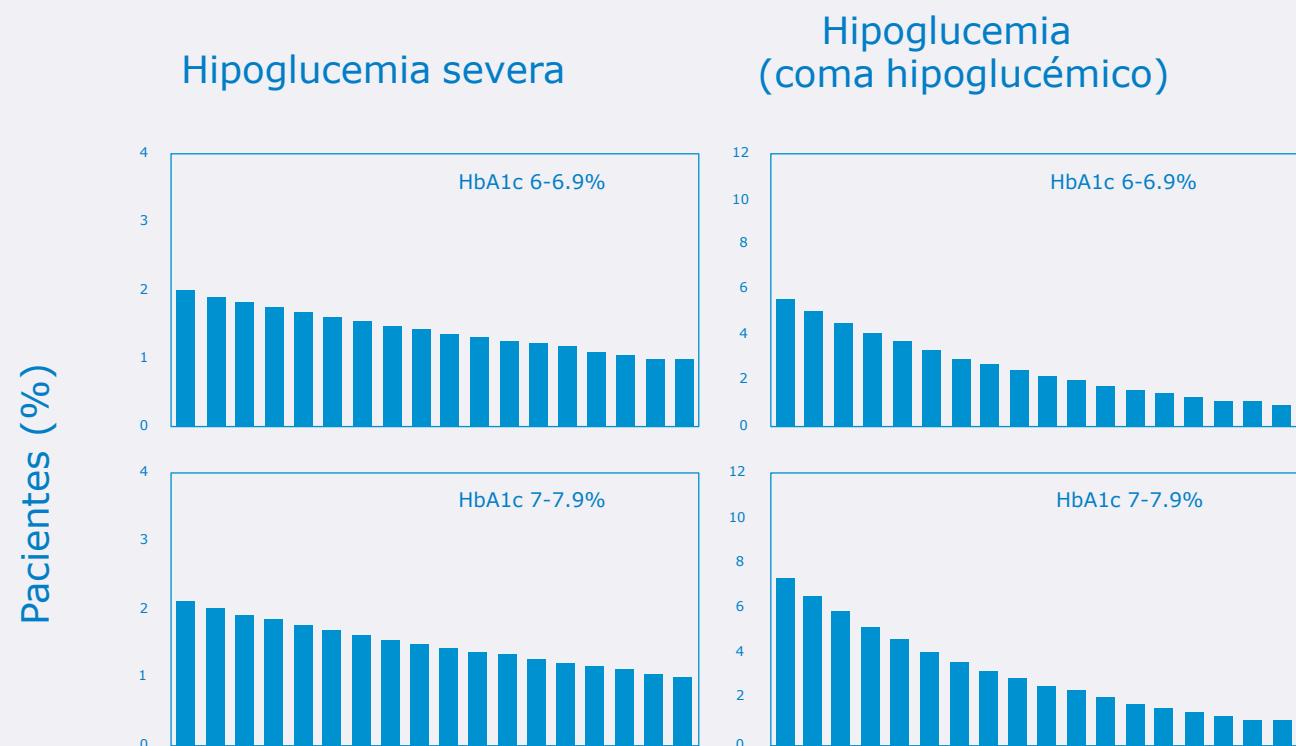
Incidencia de hipoglucemia grave es común en el 10.8%.



Lipska KJ1, Warton EM, Huang ES, et al. HbA_{1c} and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: the Diabetes and Aging Study. Diabetes Care. 2013 Nov;36(11):3535-42.

Hipoglucemia

En el pasado, los niveles bajos de HbA1c, predecían un alto riesgo de hipoglucemia severa, pero actualmente esto ya no aplica.



Utilizando los datos de 37,539 pacientes con diabetes tipo 1: La asociación de baja HbA1c con hipoglucemia severa y coma en jóvenes con diabetes tipo 1 ha disminuido sustancialmente.



Karges B, Rosenbauer J, Kapellen T, et al. Hemoglobin A1c Levels and Risk of Severe Hypoglycemia in Children and Young Adults with Type 1 Diabetes from Germany and Austria: A Trend Analysis in a Cohort of 37,539 Patients between 1995 and 2012. PLoS Med. 2014 Oct 7;11(10):e1001742.

El AMG puede detectar oportunamente episodios de hipoglucemia

Un plan de AMG* estructurado ayuda en el control de las hipoglucemias.

Examinar las fechas y las causas de los acontecimientos hipoglucémicos.

Apoyo en las decisiones de tratamiento.



Lipska KJ1, Warton EM, Huang ES, et al. HbA_{1c} and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: the Diabetes and Aging Study. Diabetes Care. 2013 Nov;36(11):3535-42.

HIPERGLUCEMIA



EL IMPACTO DE
LA DIABETES

DIAGNÓSTICO

RECOMENDACIONES
ADA

CONTROL
GLUCÉMICO

LA HbA_{1c} NO ES
SUFICIENTE

AUTOMONITOREO

BENEFICIOS

Hiper glucemia

La hiperglucemia es la causa más característica de síntomas y complicaciones a largo plazo.

- La hiperglucemia postprandial (HPP) es reconocida como un factor de riesgo para enfermedad macrovascular, independiente de la HbA1C.
- El riesgo de enfermedades cardiovasculares aumenta con el aumento de la glucosa postprandial.

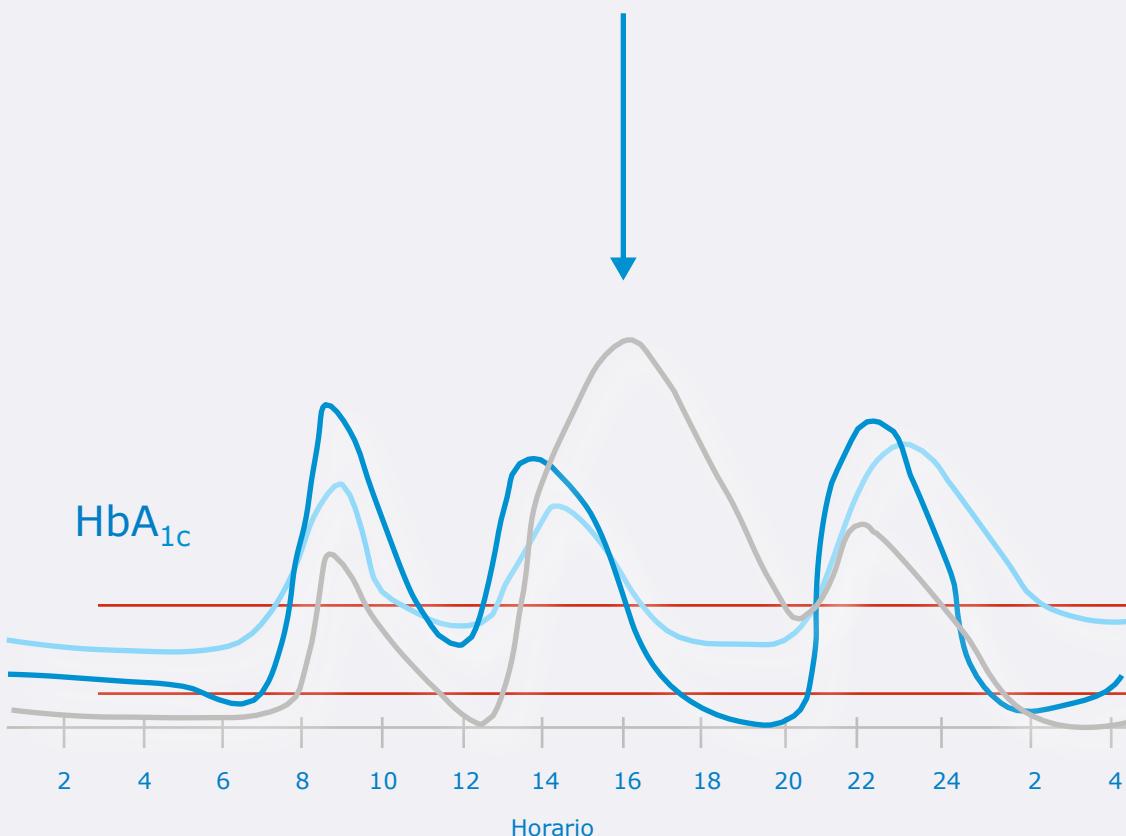


Saudek CD1, Derr RL, Kalyani RR. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. JAMA. 2006 Apr 12;295(14):1688-97.

Hiperglucemia

La HbA_{1C} por sí sola no proporciona una evaluación completa de hiperglucemia postprandial.

Centrarse únicamente en la HbA_{1C} no revela el riesgo para hiperglucemia postprandial; de hecho, los pacientes que presentan mediciones meta de HbA_{1C} pueden experimentar hiperglucemia postprandial.



Saudek CD1, Derr RL, Kalyani RR. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. JAMA. 2006 Apr 12;295(14):1688-97. Sorkin JD, Müller 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(11): 2626-32.

Monitoreo de hiperglucemia postprandial

Recomendación en el monitoreo de la glucosa postprandial:
Automonitoreo de glucosa (AMG)

ADA:

«El AMG permite a los pacientes evaluar sus respuestas individuales al tratamiento y valorar si se están alcanzando los objetivos glucémicos. Los resultados del AMG pueden ser útiles en la prevención de la hipoglucemia y el ajuste de medicamentos (en particular las dosis de insulina prandial) y la actividad física.»



Saudek CD1, Derr RL, Kalyani RR. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. JAMA. 2006 Apr 12;295(14):1688-97. 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(11): 2626-32.

La medición de HbA_{1c} no es suficiente como medida de control glucémico.

La variabilidad glucémica es un parámetro indispensable en la valoración de los pacientes con DM.

La disglucemia incluye tres alteraciones glucémicas y se ha asociado directamente a la aparición de complicaciones.

El automonitoreo es indispensable en la prevención de complicaciones agudas y crónicas derivadas de la disglucemia.

