



ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

Cristina
Portos Regueiro

Tesis doctoral

Evolución de los parámetros de
la monitorización continua de
glucosa en una población
adulta sin diabetes

Santiago de Compostela, 2023

Programa de doctorado en Investigación Clínica en Medicina



TESIS DE DOCTORADO

**EVOLUCIÓN DE LOS
PARÁMETROS DE LA
MONITORIZACIÓN CONTINUA
DE GLUCOSA EN UNA
POBLACIÓN ADULTA SIN
DIABETES**

CRISTINA PORTOS REGUEIRO

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE
COMPOSTELA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2023



D./Dña. **Cristina Portos Regueiro**

Título de la tesis: **Evolución de los parámetros de la monitorización continua de glucosa en una población adulta sin diabetes**

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento y declaro que:

- 1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
- 2) De ser el caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
- 3) Confirмо que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.
- 4) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide la versión impresa con la presentada en formato electrónico.

Y me comprometo a presentar el Compromiso Documental de Supervisión en el caso que el original no esté depositado en la Escuela.

En Santiago de Compostela, 04 de mayo de 2023.

Firma electrónica



AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE LA TESIS

Evolución de los parámetros de la monitorización continua de glucosa en una población adulta sin diabetes.

D. Marcos Pazos Couselo

D^a. Raquel Rodríguez González

INFORMA/N:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D^a. Cristina Portos Regueiro, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

De acuerdo con lo indicado en el Reglamento de Estudios de Doctorado, declara también que la presente tesis doctoral es idónea para ser defendida en base a la modalidad de Monográfica con reproducción de publicaciones, en los que la participación del doctorando/a fue decisiva para su elaboración y las publicaciones se ajustan al Plan de Investigación.

En Santiago de Compostela, 05 de Abril de 2023



AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer de manera especial a Marcos Pazos Couselo y a Raquel Rodríguez González, directores de este trabajo, por depositar su confianza en mí, apoyarme y motivarme durante este proceso. Gracias por guiar cada paso, por brindarme ayuda incondicional y por introducirme en el mundo de la investigación. Gracias por tener siempre palabras de ánimo y apoyo. Sin vosotros, este proyecto no habría sido posible.

A mis padres, por apoyarme en todas las decisiones que he tomado. Por ser un ejemplo de constancia y esfuerzo, por vuestro cariño y ayuda incondicional. Gracias por escucharme, aconsejarme, alentarme y quererme, sin excepción. Todo lo que tengo y soy os lo debo a vosotros.

A mi familia y amigos, por la paciencia y el apoyo. Vuestras muestras de cariño han hecho más fácil este camino.

Gracias a Isabel Pérez Castuera, por su apoyo, confianza e impulso.

Gracias a Francisco Gude Sampedro, Manuela Alonso Sampedro y Oscar Lado Baleato, por su inestimable ayuda y colaboración, por su labor investigadora y por la confianza depositada.

Gracias a todo el equipo que ha estado involucrado en el proyecto AEGIS. Cada labor ha sido clave para llevar a cabo este trabajo.

Gracias, en definitiva, a todas las personas que han estado a mi lado durante este proyecto.

ABREVIATURAS

ADA: Asociación Americana de Diabetes
ADAG: the A1C-Derived Average Glucose Study
ADN: Ácido Desoxirribonucleico
ADRR: Average Daily Risk Range
AEGIS: A Estrada Glycation and Inflammation Study
 AEGIS-1: Primera monitorización AEGIS
 AEGIS-2: Segunda monitorización AEGIS
ATP: Trifosfato de Adenosina
AUC: Area Under the Curve
CONGA: Continuous Overlapping Net Glycemic Action
CT: Colesterol Total
CV: Coeficiente de Variación
DM: Diabetes Mellitus
 DM1: Diabetes Mellitus tipo 1
 DM2: Diabetes Mellitus tipo 2
 Diabetes MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young
 Diabetes LADA: Latent Autoimmune Diabetes of Adults
FEDER: Fondo Europeo de Desarrollo Regional
FPG: Fasting Plasma Glucose
FR: Factores de Riesgo
GPA: Glucosa Plasmática en Ayunas
GRADE: Glycaemic Risk Assessment Diabetes Equation
HbA1c: Hemoglobina Glicosilada
HBGI: High Blood Glucose Index
HDL: High Density Lipoprotein
IC: Índice de confianza
IFG: Impaired Fasting Glucose
IGT: Impaired Glucose Tolerance
IMC: Índice de Masa Corporal
IQR: Rango Intercuartílico
JCR: Journal Citation Reports
LBGI: Low Blood Glucose Index
LDL: Low Density Lipoprotein
LI: Índice de Labilidad
MAG: Mean Absolute Glucose
MAGE: Mean Amplitude of Glycemic Excursions
MARD: Mean Absolute Relative Difference
MCG: Monitorización Continua de Glucosa
MG: Mean Glucose
MODD: Mean of Daily Differences
n: Tamaño muestral
NG: Normogluemia

OMS: Organización Mundial de la Salud

p: Valor p

PD: Prediabetes

ROS: Reactive Oxygen Species

SD: Desviación Estándar

SED: Sociedad Española de Diabetes

SOG: Sobrecarga Oral de Glucosa

TIR: Tiempo en Rango

VG: Variabilidad Glucémica

VLDL: Very Low Density Lipoprotein

ÍNDICE

RESUMEN	15
RESUMEN	15
RESUMO	16
ABSTRACT	17
1 INTRODUCCIÓN.....	19
1.1 METABOLISMO	19
1.2 HIDRATOS DE CARBONO.....	20
1.2.1 Monosacáridos.....	21
1.2.2 Disacáridos.....	21
1.2.3 Polisacáridos	21
1.3 GLUCOSA	21
1.3.1 Metabolismo de la glucosa.....	22
1.3.2 Regulación del metabolismo de la glucosa	23
1.3.3 Envejecimiento del metabolismo de la glucosa.....	25
1.3.4 Valores normales de glucosa en el organismo	26
1.4 ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA	28
1.4.1 Prediabetes.....	29
1.4.2 Diabetes Mellitus	30
1.4.2.1 Diabetes mellitus tipo 1	31
1.4.2.2 Diabetes mellitus tipo 2.....	32
1.4.2.3 Diabetes gestacional	32
1.4.2.4 Complicaciones crónicas de la diabetes	33
1.4.3 Glucogenosis	34
1.5 NORMOGLUCEMIA	35
1.6 MÉTODOS DE MEDICIÓN DE LA GLUCOSA	38
1.6.1 Hemoglobina glicosilada.....	39
1.6.2 Glucosa plasmática en ayunas.....	39

1.6.3 Glucemia capilar	39
1.6.4 Monitorización continua de glucosa intersticial	40
1.6.4.1 Dispositivo de monitorización continua de glucosa retrospectivo	41
1.6.4.2 Dispositivo de monitorización continua de glucosa en tiempo real ...	41
1.6.4.3 Dispositivo de monitorización continua de glucosa intermitente	42
1.7 VARIABILIDAD GLUCÉMICA	42
1.7.1 Medición de la variabilidad glucémica	43
1.7.1.1 SD	43
1.7.1.2 CV	43
1.7.1.3 IQR.....	43
1.7.1.4 M-Value	43
1.7.1.5 J-Index	43
1.7.1.6 AUC	44
1.7.1.7 MAGE.....	44
1.7.1.8 MAG	44
1.7.1.9 MG	44
1.7.1.10 MODD	44
1.7.1.11 LI.....	44
1.7.1.12 CONGA	44
1.7.1.13 GRADE.....	45
1.7.1.14 LBGI y HBGI	45
1.7.1.15 ADRR	45
1.7.2 Variabilidad glucémica en individuos sanos	45
2 JUSTIFICACIÓN	47
3 HIPÓTESIS	49
4 OBJETIVOS	51
4.1 OBJETIVO PRINCIPAL	51
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	51
5 MATERIAL Y MÉTODOS	53
5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	53
5.1.1 Financiación	53
5.2 ÁMBITO	53
5.3 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	53

5.4 SELECCIÓN DE LA MUESTRA	54
5.4.1 Muestra AEGIS-1.....	54
5.4.2 Muestra AEGIS-2.....	56
5.5 PROTOCOLO DEL ESTUDIO.....	57
5.5.1 AEGIS-1	57
5.5.1.1 Elaboración de historia clínica.....	58
5.5.1.2 Extracción de muestra sanguínea.....	58
5.5.1.3 Valoración antropométrica	59
5.5.1.4 Monitorización continua de glucosa intersticial retrospectiva	59
5.5.1.4.1 Calibración del sensor.....	60
5.5.1.4.2 Retirada del dispositivo, descarga y calibración de datos....	61
5.5.1.5 Registro dietético	61
5.5.2 AEGIS-2	62
5.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	63
5.6.1 Variables analizadas	64
5.7 PUBLICACIÓN DE LOS DATOS	65
5.8 CONFLICTO DE INTERESES.....	65
6 RESULTADOS.....	67
6.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA Y MONITORIZACIÓN	68
6.1.1 Variables antropométricas	69
6.1.2 Estatus glucémico	70
6.2 VALORES DE MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA	72
6.3 VARIABILIDAD GLUCÉMICA	76
7 DISCUSIÓN.....	81
7.1 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA Y MONITORIZACIÓN	82
7.1.1 Variables antropométricas	83
7.1.2 Estatus glucémico	83
7.2 VALORES DE MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA	84
7.3 VARIABILIDAD GLUCÉMICA	87
7.4 IMPLICACIONES CLÍNICAS	89
8 FORTALEZAS Y LIMITACIONES	91
9 CONCLUSIONES.....	93
BIBLIOGRAFÍA	95

ÍNDICE DE FIGURAS.....	105
ÍNDICE DE TABLAS.....	107
ANEXOS	109
ANEXO 1. CEIC 2012/025	111
ANEXO 2. CEIC 2016/240	113
ANEXO 3. CEIC 2018/393	115
ANEXO 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO AEGIS-1.....	117
Anexo 4.1 Consentimiento informado AEGIS-1 Castellano.....	117
Anexo 4.2 Consentimiento informado AEGIS-1 Galego.....	119
ANEXO 5. CONSENTIMIENTO INFORMADO AEGIS-2	121
Anexo 5.1 Consentimiento informado AEGIS-2 Castellano.....	121
Anexo 5.2 Consentimiento informado AEGIS-2 Galego.....	123
ANEXO 6. HOJA DE INFORMACIÓN AEGIS-1	125
Anexo 6.1 Hoja de información AEGIS-1 Castellano	125
Anexo 6.2 Hoja de información AEGIS-1 Galego.	129
ANEXO 7. HOJA DE INFORMACIÓN AEGIS-2	133
Anexo 7.1 Hoja de información AEGIS-2 Castellano	133
Anexo 7.2 Hoja de información AEGIS-2 Galego	137
ANEXO 8. CARTA DE RECLUTAMIENTO	141
Anexo 8.1 Carta de reclutamiento castellano.....	141
Anexo 8.2 Carta de reclutamiento galego.....	143
ANEXO 9. HOJA DE REGISTRO PARA EL PARTICIPANTE	145
ANEXO 10. ARTÍCULO PUBLICADO: “AGING OF GLUCOSE PROFILES IN AN ADULT POPULATION WITHOUT DIABETES”	155

RESUMEN

RESUMEN

La glucosa es la principal fuente de energía del cuerpo humano y tiene un papel crucial en el metabolismo. Sus valores están fluctuando de manera continua y están condicionados, fundamentalmente, por la ingesta dietética, el ejercicio físico, el normofuncionamiento del organismo y las posibles patologías concomitantes.

Los perfiles de glucosa en una población adulta sin diabetes han sido poco estudiados hasta el momento. Describir las fluctuaciones de glucosa en personas sin diabetes nos permitiría conocer más en profundidad el funcionamiento de nuestro organismo. Además, analizar los cambios que se producen con el paso del tiempo en los perfiles de glucosa de una población sin diabetes y las variables asociadas puede proporcionar información relevante sobre la evolución de los procesos fisiológicos.

En la presente tesis doctoral se ha realizado un estudio observacional de carácter transversal con el objetivo principal de estudiar la evolución de los parámetros de glucosa en individuos sin diabetes mediante monitorización continua de glucosa intersticial. Para alcanzar este objetivo, se han realizado dos periodos de monitorización continua de glucosa separados 5 años entre sí. La muestra seleccionada ha consistido en 125 sujetos clasificados como normoglucémicos en la monitorización inicial. El 15,2% de los sujetos vieron empeorado su estado glucémico a los 5 años, siendo diagnosticados de prediabetes (n=18) o diabetes (n=1) en la segunda monitorización. Asimismo, se observó un aumento significativo de la glucosa media a los 5 años, sin modificarse significativamente la glucosa media en ayunas en este periodo. Este resultado puede estar relacionado con un empeoramiento de los valores de glucosa posprandiales con el envejecimiento. También han aumentado los tiempos en rangos > 100 mg/dl, > 120 mg/dl y 100 – 139 mg/dl. Por el contrario, el tiempo en rango < 70 mg/dl y entre 70 y 99 mg/dl disminuyó en la segunda monitorización, mostrando un descenso de los valores de glucosa bajos en contraposición con un aumento de los valores de hiperglucemia a los 5 años.

En relación con la variabilidad glucémica, definida como el conjunto de fluctuaciones glucémicas que ocurren en un individuo, los índices de GRADE, J-index, AUC y MG se vieron incrementados significativamente a los 5 años. No obstante, el parámetro de LBG1 disminuyó de manera significativa en la segunda monitorización, relacionándose con el descenso de los valores en rangos hipoglucémicos. Las medidas de riesgo glucémico (GRADE y LBG1) fueron significativas a los 5 años, pudiendo ser reflejo de un aumento del riesgo de disglucemia con el envejecimiento.

Obtener datos de glucosa en población sin diabetes y estudiar su evolución a los 5 años ha permitido definir las características antropométricas, bioquímicas y glucémicas que se alteran con el envejecimiento, clarificando el efecto del paso del tiempo en los procesos fisiológicos de nuestro organismo y estableciendo un punto de partida sólido para esta nueva línea de investigación.



Palabras clave: Monitorización Continua de Glucosa, Normoglucemia, Adultos, Envejecimiento, Variabilidad Glucémica.

RESUMO

A glicosa é a principal fonte de enerxía do corpo humano e ten un papel crucial no metabolismo. Os seus valores están flutuando de maneira continua e están condicionados, fundamentalmente, polo consumo dietético, o exercicio físico, o normofuncionamento do organismo e as posibles patoloxías concomitantes.

Os perfís de glicosa nunha poboación adulta sen diabetes foron pouco estudados ata o momento. Describir as flutuacións da glicosa en persoas sen diabetes permitiríanos coñecer máis en profundidade o funcionamento do noso organismo. Ademais, analizar os cambios que se producen co paso do tempo nos perfís de glicosa dunha poboación sen diabetes e as variables asociadas pode proporcionar información relevante sobre a evolución dos procesos fisiolóxicos.

Na presente tese doutoral realizouse un estudio observacional de carácter transversal co obxectivo principal de estudar a evolución dos parámetros de glicosa en individuos sen diabetes mediante monitorización continua de glicosa intersticial. Para alcanzar este obxectivo, realizáronse dous períodos de monitorización continua de glicosa separados 5 anos entre si. A mostra seleccionada consistiu en 125 suxeitos clasificados como normoglicémicos na monitorización inicial. O 15,2% dos suxeitos viron empeorado o seu estado glicémico aos 5 anos, sendo diagnosticados de prediabetes (n=18) ou diabetes (n=1) na segunda monitorización. Así mesmo, observouse un aumento significativo da glicosa media aos 5 anos, sen modificarse significativamente a glicosa media en xaxún neste período. Este resultado pode estar relacionado cun empeoramento dos valores de glicosa postprandiais co envellecemento. Tamén aumentaron os tempos en rangos > 100 mg/dl, > 120 mg/dl e 100 – 139 mg/dl. Ao contrario, o tempo en rango < 70 mg/dl e entre 70 e 99 mg/dl diminuíu na segunda monitorización, mostrando un descenso dos valores de glicosa baixos en contraposición cun aumento dos valores de hiperglicemia aos 5 anos.

En relación coa variabilidade glicémica, definida como o conxunto de flutuacións glicémicas que ocorren no individuo, os índices de GRADE, J-index, AUC e MG víronse incrementados significativamente aos 5 anos. Non obstante, o parámetro de LBGI diminuíu de maneira significativa na segunda monitorización, relacionándose co descenso dos valores en rangos hipoglicémicos. As medidas de risco glicémico (GRADE e LBGI) foron significativas aos 5 anos, podendo ser reflexo dun aumento do risco de disglucemia co envellecemento.

Obter datos de glicosa en poboación sen diabetes e estudar a súa evolución aos 5 anos permitiu definir as características antropométricas, bioquímicas e glicémicas que se alteran co envellecemento, clarificando o efecto do paso do tempo nos procesos fisiolóxicos do noso organismo e establecendo un punto de partida sólido para esta nova liña de investigación.

Palabras chave: Monitorización Continua de Glicosa, Normoglicemia, Adultos, Envellecemento, Variabilidade Glicémica.

ABSTRACT

Glucose is the main source of energy for the human body, and it has a crucial role in metabolism. Its values fluctuate continuously, and they are fundamentally conditioned by dietary intake, physical exercise, organism's normal functioning and possible concomitant pathologies.

Glucose profiles in an adult population without diabetes have been barely studied up to now. Describing glucose fluctuations in people without diabetes would allow us to learn more about how our body works. In addition, analyzing the changes that occur over time in glucose profiles in population without diabetes and the associated variables can provide relevant information about evolution of physiological processes.

In this doctoral thesis, an observational cross-sectional study has been carried out with the main objective of studying the evolution of glucose parameters in individuals without diabetes through continuous interstitial glucose monitoring. To achieve this objective, two periods of continuous glucose monitoring have been carried out 5 years apart. The selected sample consisted of 125 subjects classified as normoglycemic on initial monitoring. 15.2% of the subjects showed their glycemic status worsen at 5 years, being diagnosed with prediabetes (n=28) or diabetes (n=1) in second monitoring. Likewise, a significant increase in mean glucose was observed at 5 years, without significantly changing mean fasting plasma glucose in this period. This result may be related to a worsening of postprandial glucose values with aging. Time have also increased in ranges > 100 mg/dl, > 120 mg/dl and 100 – 139 mg/dl. On the contrary, time in ranges < 70 mg/dl and between 70 – 99 mg/dl decreased in second monitoring, showing a decrease in low glucose values and an increase in hyperglycemia values at 5 years.

Regarding glycemic variability, defined as glycemic fluctuations that occur in a person, the GRADE, J-index, AUC, and MG indices increased significantly at 5 years. However, the LBGI parameter decreased significantly in second monitoring, being related to the decrease in values in hypoglycemic ranges. Glycemic risk measures (GRADE and LBGI) were significant at 5 years, which may reflect an increased risk of dysglycemia with aging.

Obtaining glucose data in a population without diabetes and studying its evolution at 5 years has allowed us to define the anthropometric, biochemical, and glycemic characteristics that change with aging, clarifying the effect of the passage of time on the physiological processes of our body and establishing a solid starting point for this new line of research.

Key words: Continuous Glucose Monitoring, Normoglycemia, Adults, Aging, Glycemic Variability.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 METABOLISMO

El metabolismo es uno de los pilares fundamentales para el mantenimiento de la vida en los organismos vivos. Se define como el conjunto de reacciones químicas que tienen lugar en el individuo y que permiten un equilibrio preciso entre la producción y la degradación de energía, la transducción de señales y la regulación genética. Para que el organismo funcione correctamente y alcance un nivel óptimo de salud, debe haber estabilidad en los procesos metabólicos. (1)

Los principales sistemas encargados de la regulación y coordinación del metabolismo son los sistemas nervioso y endocrino. El sistema nervioso actúa mediante la liberación de neurotransmisores a nivel neuronal. La unión de los neurotransmisores a células específicas permite la generación de una determinada respuesta en función de las necesidades del entorno. Por otro lado, el sistema endocrino regula la respuesta celular a través de la generación de hormonas, en su mayoría producidas desde glándulas endocrinas, que se unen a células diana donde se modificarán las funciones celulares según se precise. Ambos sistemas están integrados por el hipotálamo, un área del cerebro que se encarga de recibir las señales del entorno y crear respuestas a las mismas a través de la acción de los sistemas endocrino y nervioso. (1) Estos sistemas emplean vías metabólicas para la detección de señales y la transmisión y generación de respuestas concretas en células blanco (células específicas en la integración y puesta en marcha de respuestas celulares). En algunas enfermedades, las células blanco pueden ver disminuidos los receptores de su superficie celular, reduciendo su capacidad de detección de estímulos y generación de respuestas (proceso denominado desensibilización). Por ejemplo, en algunos casos de resistencia a la insulina, esta puede ser causada por la disminución de receptores insulínicos en la superficie celular. A través de la transducción de señales también se puede modificar la expresión génica mediante un mensajero que interactúe directamente con el ADN celular o a través de la activación de diversos factores de transcripción. (2)

Para conseguir activar las funciones celulares se necesita energía, generada también por acción del metabolismo. Las rutas metabólicas destinadas a la producción y degradación de energía se dividen en rutas anabólicas (procesos de síntesis que consumen energía) y rutas catabólicas (procesos de destrucción que liberan energía). En un organismo sano, el catabolismo y el anabolismo se mantienen en un equilibrio estable. (Figura 1)

El catabolismo engloba todos los procesos de desintegración de moléculas grandes hacia productos más pequeños, liberando energía. Esta energía se obtiene a través de la rotura de enlaces químicos de glucosa, aminoácidos o ácidos grasos y transfiriéndola a enlaces químicos del ATP (trifosfato de adenosina). Estas reacciones también producen energía en forma de calor tras la rotura del enlace químico de la molécula predecesora. Por el contrario, el anabolismo reúne las reacciones de síntesis de moléculas a otras más grandes que se destinan como almacén de energía, tales como el glucógeno. Estos procesos de síntesis consumen energía. (3)

La energía es almacenada en enlaces de ácido fosfórico y otros compuestos orgánicos; y se libera a través de la rotura de estos enlaces. El ATP es una molécula reguladora formada por tres enlaces de ácido fosfórico que es empleada en el organismo como almacén energético. Este compuesto libera energía mediante su degradación y pérdida de fosfatos. (4)

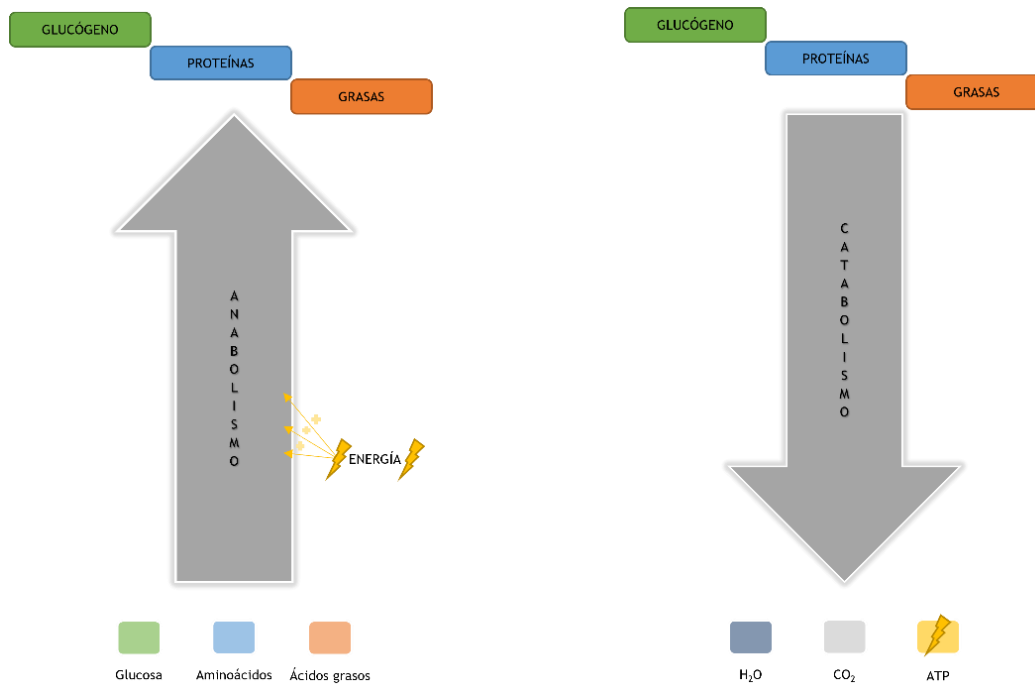


Figura 1. Rutas metabólicas. Esquematización de los procesos de catabolismo y anabolismo. [Elaboración propia]. ATP: Trifosfato de Adenosina. CO₂: Dióxido de Carbono. H₂O: Hidróxido de Hidrógeno (Agua)

En el organismo se puede generar ATP de dos maneras diferentes mediante la respiración aeróbica celular. Por un lado, la fosforilación directa (a nivel de sustrato) permite generar ATP a través de la glucólisis (degradación de glucosa), produciendo 2 ATP por ciclo y a través del ciclo del ácido cítrico (Krebs), generando 1 ATP por ciclo. Por otro lado, la fosforilación oxidativa forma moléculas de ATP, las cuales varían en número dependiendo de las condiciones y los tipos de células en las que se lleve a cabo. Por lo general, una molécula de glucosa genera, de manera teórica, unos 36 o 38 ATP (dependiendo del coenzima empleado en la glucólisis). A estas moléculas debemos restarles las que se emplearán en su transporte fuera de las mitocondrias, quedando una ganancia real de 30 a 32 ATP por cada molécula de glucosa metabolizada. Si la respiración celular es anaeróbica (sin el empleo de oxígeno), la producción de ATP por cada molécula de glucosa se reduce a 2 ATP. (3)

Por lo tanto, el metabolismo genera energía a través de hidratos de carbono, proteínas y/o grasas para mantener las funciones celulares. Cuando las demandas energéticas están cubiertas, estos precursores son almacenados para su uso futuro en momentos de alta demanda de energía.

1.2 HIDRATOS DE CARBONO

Los hidratos de carbono, también denominados carbohidratos, son biomoléculas empleadas por el organismo como fuentes de energía (por ejemplo, la glucosa), como precursores de otras moléculas (aminoácidos o grasas) y también formando parte en las vías de comunicación intercelular. En función de su composición molecular los hidratos de carbono se clasifican en monosacáridos, disacáridos y polisacáridos.

1.2.1 Monosacáridos

Los monosacáridos, o hidratos de carbono simples, son la unidad básica de los carbohidratos. Están formados por carbono, hidrógeno y oxígeno. Se agrupan en función del grupo de carbonos que poseen y de su composición química. Si poseen un grupo cetónico, se denominarán cetonas; si tienen un grupo aldehído, aldosas. Los monosacáridos más importantes son: la glucosa, la fructosa y la galactosa.

1.2.2 Disacáridos

Los disacáridos se forman por la unión de dos monosacáridos. La lactosa es uno de los disacáridos principales y se encuentra principalmente en alimentos lácteos. Está formada por la unión de glucosa y galactosa. La sacarosa es otro ejemplo de disacárido, presente en el azúcar de caña, compuesto por la unión de glucosa y fructosa. Formando parte del almidón también se puede encontrar la maltosa, un disacárido formado por la unión de dos glucosas. La degradación de los disacáridos permite separar los monosacáridos por los que está formado para su posterior uso en el organismo. Por ejemplo, a través de la rotura del enlace de la lactosa se obtiene glucosa libre que puede ser utilizada como fuente de energía.

1.2.3 Polisacáridos

Los polisacáridos están formados por la unión de múltiples monosacáridos. Dependiendo del tipo de monosacárido por el que esté compuesto, se podrán dividir en homoglicanos (formados por una única clase de monosacárido) y heteroglicanos (unión de dos o más tipos de monosacáridos). El glucógeno es un homoglicano con gran importancia para el organismo. Es el almacén de energía principal del cuerpo humano, encontrándose fundamentalmente en células musculares y hepáticas. Está formado por la unión de numerosas glucosas y es sintetizado o degradado en relación con las necesidades energéticas del organismo. (5)

1.3 GLUCOSA

La glucosa es un monosacárido compuesto por seis carbonos y un grupo aldehído, definiéndose también como una aldohexosa. Es el combustible principal del organismo y desempeña un importante papel en el metabolismo celular. (5) Sin embargo, la glucosa no es la única fuente de energía del organismo. Los aminoácidos, los ácidos grasos, el lactato y las cetonas también son empleados para generar energía. Tanto las cetonas como el lactato no se almacenan en el organismo sin transformarse previamente. La glucosa, los aminoácidos y los ácidos grasos son aportados por la ingesta dietética o producidos a partir de glucógeno, proteínas y triglicéridos, respectivamente. Tras su ingesta, pueden ser empleados directamente o almacenarse en el organismo para un uso posterior. (Figura 2) (6)

La glucosa es empleada por la mayoría de los tejidos como fuente principal de energía y está regulada, fundamentalmente, por dos hormonas: la insulina y el glucagón. El páncreas libera insulina ante altas cantidades de glucosa para favorecer su absorción a nivel celular y posterior almacenamiento en forma de glucógeno en células hepáticas y musculares. Por el contrario, ante niveles bajos de glucosa, el glucagón, también liberado a nivel pancreático, actúa degradando el glucógeno y transformando otras biomoléculas en glucosa para aumentar los valores glucémicos. Dos tercios de la glucosa es destinada para el aporte energético del cerebro humano, y el restante se emplea en su mayoría en los eritrocitos y en el músculo esquelético. El uso de la glucosa como fuente y almacén de energía está controlado por las vías del metabolismo de los carbohidratos. (6,7)

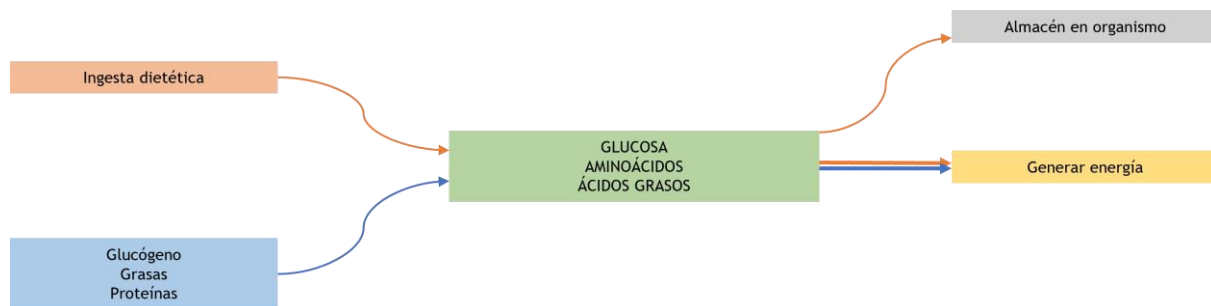


Figura 2. Fuentes de energía y su utilidad en el organismo. [Elaboración propia]

1.3.1 Metabolismo de la glucosa

La ruta metabólica encargada de la conversión de glucosa en energía se denomina respiración celular. En la respiración celular, una molécula de glucosa puede ser metabolizada a través de la glucólisis para poder obtener energía. La glucólisis es una vía metabólica mediante la cual una molécula de glucosa se convierte en dos moléculas de piruvato a través de varias reacciones, de las cuales también se obtiene energía en forma de ATP. El piruvato generado puede ser metabolizado en dos vías diferentes. (3)

En condiciones anaerobias (sin presencia de oxígeno), el piruvato es convertido en ácido láctico, produciendo una pequeña ganancia de energía. Este lactato puede ser degradado en agua y dióxido de carbono, o puede ser llevado al hígado para convertirse en glucosa, pudiendo ser almacenada como reserva energética o activando otra vez la glucólisis para generar energía. (3,7)

Por otro lado, el piruvato obtenido de la glucólisis, en presencia de oxígeno (respiración celular aeróbica), emplea el ciclo del ácido cítrico (o ciclo de Krebs) y el sistema de transporte de electrones para metabolizarse finalmente en energía, dióxido de carbono y agua. Cabe mencionar que la energía generada mediante la respiración celular aeróbica es mucho mayor que en condiciones anaeróbicas. (3,7)

Cuando la concentración de glucosa libre supera los niveles necesarios para suplir la demanda energética, es transportada a hígado y músculo para ser almacenada en forma de glucógeno como reserva energética mediante el proceso de glucogénesis. Esta reacción forma glucógeno a partir de glucosa, cuando los niveles de glucosa están elevados. También puede ser empleada para sintetizar ácidos grasos y triglicéridos a partir de carbohidratos (lipogénesis).

Por el contrario, cuando los niveles de glucosa están disminuidos, se degrada glucógeno hepático (glucogenólisis), liberando moléculas de glucosa que puedan ser empleadas por el organismo. En el músculo, la degradación de glucógeno permite suministrar energía al tejido muscular. Cuando los depósitos de glucógeno están agotados, la formación de glucosa pasa a ser producida a partir de precursores diferentes a los carbohidratos, tales como glicerol, piruvato, lactato o aminoácidos, mediante el proceso denominado gluconeogénesis. (3)

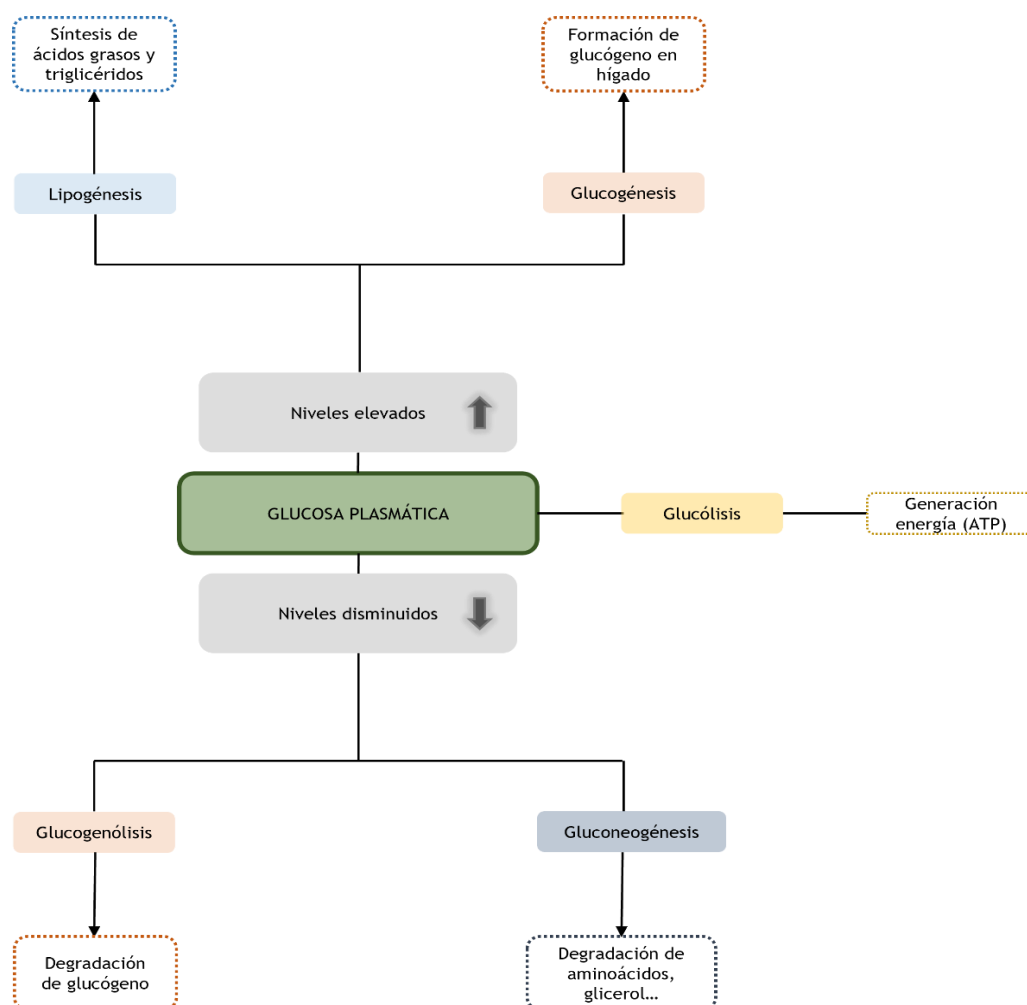


Figura 3. Metabolismo de la glucosa. [Elaboración propia]. ATP: Trifosfato de Adenosina

1.3.2 Regulación del metabolismo de la glucosa

El páncreas es un órgano glandular con función endocrina y exocrina. Está formado por numerosos islotes de Langerhans, células endocrinas que segregan hormonas reguladoras del metabolismo. Estas células endocrinas pueden ser de varios tipos, entre ellas: α , β y δ . Las células α generan glucagón, hormona catabólica. Las células β segregan insulina, hormona hipoglucémica. Y las células δ liberan somatostatina, hormona encargada de controlar la secreción de las células pancreáticas.

La insulina tiene múltiples efectos. (Figura 4) Su principal acción es hipoglucémica, aumentando la entrada de glucosa en la célula y el almacenamiento de la glucosa en hígado y músculo en forma de glucógeno (glucogénesis). También produce aumento de los transportadores de glucosa en las membranas celulares (GLUT), favorece el aumento de la síntesis de ácidos grasos y proteínas, y disminuye la gluconeogénesis y el catabolismo proteico y lipídico. Es, por lo tanto, una hormona de almacenamiento. En casos de disminución en la producción de insulina o de resistencia a la insulina, la cantidad de glucosa en plasma aumenta debido a que la glucosa no puede entrar en las células en ausencia de insulina, produciéndose hiperglucemia. En cambio, si la insulina es segregada en exceso, la glucosa disminuye en

plasma, produciéndose hipoglucemia. El organismo tiene mecanismos compensatorios ante una hipoglucemia, segregando hormonas que faciliten la elevación de la glucosa en plasma para evitar consecuencias graves de la hipoglucemia. Estas hormonas son: glucagón, epinefrina, cortisol y hormona del crecimiento. (8,9)

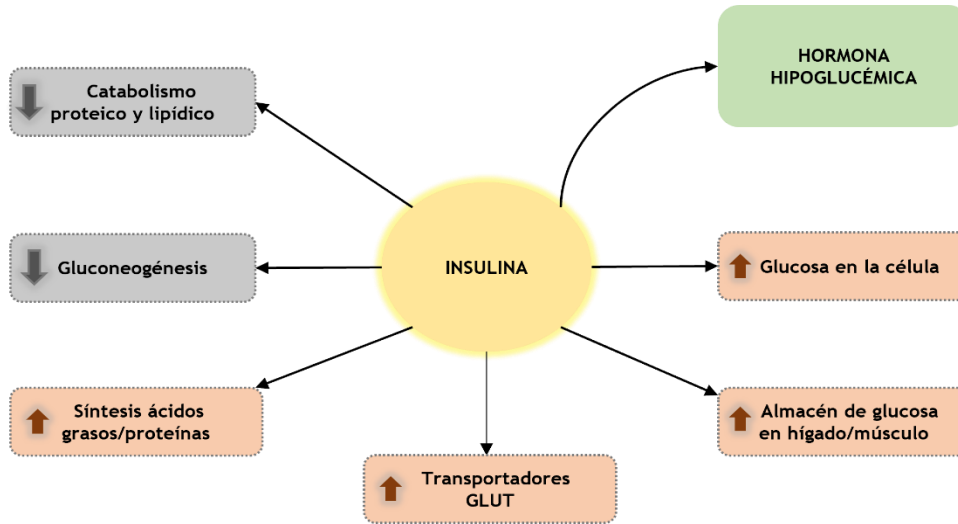


Figura 4. Efectos de la insulina. [Elaboración propia]. Transportadores GLUT: Transportadores de glucosa en las membranas celulares.

El glucagón es una hormona catabólica. (Figura 5) Estimula la glucogenólisis, la gluconeogénesis y la lipólisis, favoreciendo el aumento de la glucosa en plasma. Ante una hipoglucemia, se estimula la producción de glucagón para aumentar la concentración de glucosa en plasma. Cuando la glucemia se eleva, la secreción de insulina aumenta y, simultáneamente, el glucagón es inhibido. Durante la práctica de ejercicio físico, las necesidades de glucosa aumentan y el glucagón permite mantener la glucemia en niveles óptimos. Por otro lado, la somatostatina, también secretada en el páncreas, permite inhibir la secreción de glucagón y de insulina, y su secreción es estimulada por el aumento de la glucemia. (9)

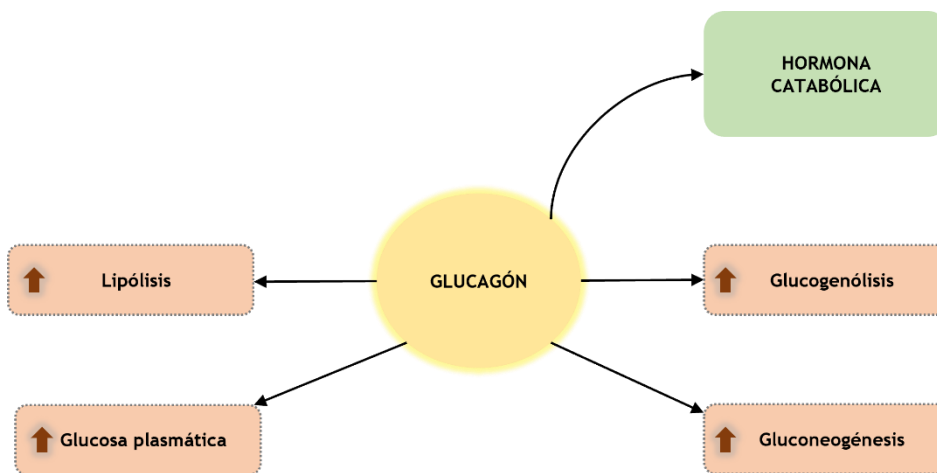


Figura 5. Efectos del glucagón. [Elaboración propia]

El organismo obtiene glucosa a través de tres vías: glucogenólisis, gluconeogénesis y absorción intestinal de glucosa tras la ingesta de alimentos. Los nutrientes obtenidos de la degradación de los alimentos tras su consumo, tales como glucosa, aminoácidos, ácidos grasos y glicerol, son absorbidos a lo largo del intestino delgado y conducidos a la sangre. La glucosa obtenida a través de la dieta es transportada al hígado. El aumento de los valores glucémicos en plasma estimula la secreción de insulina a nivel pancreático, favoreciendo los procesos de almacenamiento, entre ellos: absorción de glucosa en músculo y tejido adiposo, formación de glucógeno a nivel hepático y muscular, lipogénesis y almacenamiento de grasa en tejido adiposo. La insulina tiene efecto saciante, inhibiendo la ingesta de alimentos. Tras el cese de la alimentación, el organismo se nutre gracias a los depósitos energéticos realizados previamente. Asimismo, ante una disminución de glucosa e insulina en sangre, el páncreas estimula la secreción de glucagón, hormona que favorece la degradación de glucógeno y el aumento de la lipólisis y la liberación de aminoácidos con el objetivo de mantener el aporte energético necesario para el organismo, evitando la hipoglucemia. Si el ayuno se prolonga, los ácidos grasos son movilizados por la epinefrina para ser empleados como alternativa energética para el músculo. Simultáneamente, el glucagón estimula la gluconeogénesis por medio de los aminoácidos liberados en el tejido muscular. En los casos de ayunos muy extendidos en el tiempo, las reservas de glucógeno se agotan, por lo que el organismo debe garantizar el aporte de glucosa a partir de otros productos (ácidos grasos y cuerpos cetónicos) para mantener el aporte de energía al cerebro. Hay que tener en cuenta que el uso de cuerpos cetónicos a nivel cerebral es un parche temporal ante la escasez de glucosa, ya que el aumento de estos productos altera el pH sanguíneo y, si se prolonga en el tiempo, puede producir daños permanentes en el organismo. (1)

1.3.3 Envejecimiento del metabolismo de la glucosa

El metabolismo está expuesto al deterioro continuo e irreversible al que se enfrenta todo el organismo con el paso del tiempo. El envejecimiento de los procesos fisiológicos influye en las rutas metabólicas, produciendo deterioro de la función de órganos y tejidos. (Figura 6) La acumulación de estrés y daños favorece la senescencia celular, proceso mediante el cual se detiene el ciclo celular para evitar la propagación de células dañadas. Este proceso de senescencia forma parte del envejecimiento, pero si las células senescentes son acumuladas y proliferan los efectos negativos de las citoquinas proinflamatorias liberadas por estas células, se puede producir disfunción tisular, pudiendo ser causa de enfermedades tales como osteoartritis, fibrosis pulmonar, aterosclerosis y diabetes. (10,11)

Con el paso de los años la fisiología y el metabolismo se van modificando, la distribución de la grasa corporal cambia, depositándose principalmente en el abdomen, hígado y músculo esquelético y cardíaco, favoreciendo el riesgo de aparición de resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. También tiende a desregularizarse la ingesta alimentaria, incrementándose la sensación de saciedad, probablemente producida por un enlentecimiento en el vaciado gástrico, relacionado con el aumento de la glucemia posprandial y la insulina plasmática. (12,13)

A nivel metabólico, el envejecimiento incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), que inducen la aparición de estrés oxidativo y dañan la membrana mitocondrial, disminuyendo la eficacia de la actividad de las mitocondrias. Este descenso favorece el cambio del metabolismo de la glucosa de aeróbico a anaeróbico, disminuyendo la síntesis de ATP, por lo que la producción energética del organismo se ve disminuida. Asimismo, el aumento de la edad puede favorecer la disminución de la tasa metabólica en reposo. (14-16)

Por otro lado, la homeostasis de la glucosa también cambia con el paso del tiempo. Incluso en individuos sanos la función de las células β pancreáticas disminuye con la edad. Asimismo, decrece el número de células β activas y la secreción de insulina basal. También se ha observado un aumento de la glucosa plasmática en ayunas y de los niveles de glucosa a las dos horas tras una sobrecarga oral. Sin embargo, no existe suficiente evidencia que defina la evolución del metabolismo de la glucosa con el envejecimiento, por lo que se necesitan más estudios que clarifiquen este proceso. (17,18)

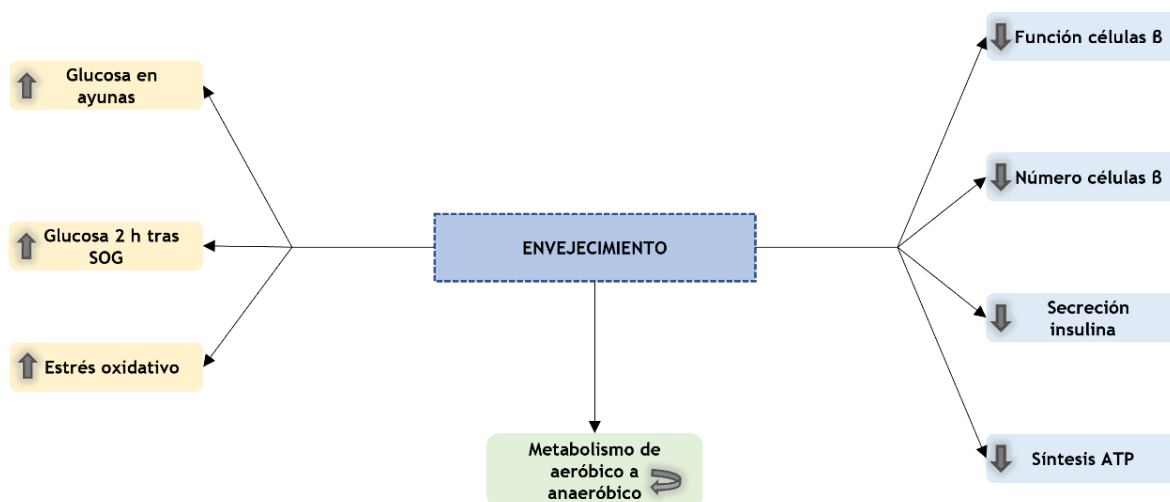


Figura 6. Efectos del envejecimiento. [Elaboración propia]. ATP: Trifosfato de Adenosina. SOG: Sobrecarga Oral de Glucosa.

1.3.4 Valores normales de glucosa en el organismo

La determinación de los niveles de glucosa en el organismo permite conocer el estado del metabolismo glucémico, si está en rangos normales o patológicos, así como favorece el control de enfermedades y fármacos administrados que puedan alterar los valores glucémicos. El nivel de glucosa se puede medir de diferentes maneras, aunque actualmente los métodos más utilizados son: determinación de glucosa capilar, medición de glucosa plasmática en ayunas, análisis de los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en plasma y mediante monitorización continua de glucosa.

La medición de glucosa capilar permite un control inmediato de los valores de glucosa y se emplea como método de autoanálisis del estado metabólico en personas con patologías del metabolismo de la glucosa (como diabetes mellitus) o tras la práctica de ejercicio físico, consumo dietético o intervenciones farmacológicas como la administración de insulina exógena o glucagón (según precise el individuo en función de su estado metabólico o patología). Esta determinación consiste en realizar una pequeña punción en la piel para conseguir una muestra de sangre capilar que será puesta en contacto con una tira reactiva. (Figura 7) Esta tira reactiva se conecta con un medidor de glucosa (glucómetro) que analiza y muestra el nivel de glucosa en sangre capilar en el momento de la medición. Este método permite el autocontrol de la glucemia, obteniéndose información del valor glucémico en el momento de la toma, sin ofrecer datos sobre las tendencias de la glucosa, su variabilidad, ni los niveles de glucosa previos. (19)

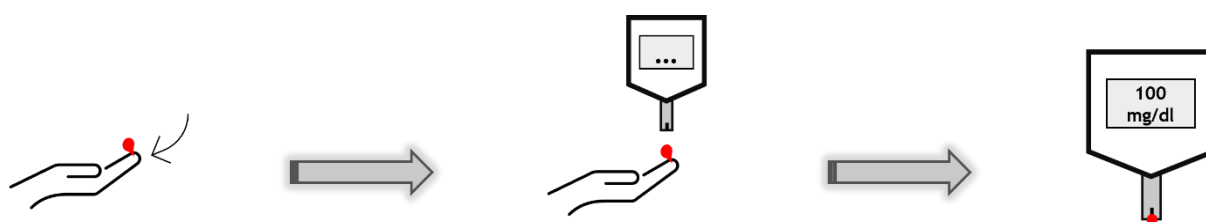


Figura 7. Medición de glucosa capilar. [Elaboración propia]

Los niveles sanguíneos normales de glucosa en ayunas en personas sanas se encuentran entre 70 mg/dl y 100 mg/dl. Los valores glucémicos menores de 70mg/dl (3.9 mmol/L) pertenecen al rango de la hipoglucemia, y las mediciones glucémicas mayores del rango normal se definen como hiperglucemia. La glucosa se eleva de manera fisiológica tras una ingesta de alimentos, pero debe volver a valores iniciales aproximadamente dos horas tras el consumo dietético. (20)

La glucosa es un parámetro dinámico y estudiar su modulación, tendencias y fluctuaciones permite conocer en mayor profundidad el funcionamiento del metabolismo glucémico. La medición de la variabilidad glucémica (VG), definida como el conjunto de oscilaciones glucémicas en sangre que ocurren en un periodo de tiempo, permite observar de manera más exhaustiva las fluctuaciones glucémicas y sus variaciones. Dentro de este concepto se incluyen los picos de hipo e hiperglucemia que puedan ocurrir, los cambios en el nivel de glucosa pre y posprandiales, así como las excursiones intradiarias. Esta variabilidad puede estar influenciada por el metabolismo, la regulación hormonal, el consumo de carbohidratos, el ejercicio físico y, si existiesen, las patologías presentes en cada individuo. Se ha demostrado que la VG es mayor en personas diagnosticadas de diabetes mellitus en comparación con individuos sanos, donde el número de oscilaciones glucémicas es menor. (21)

Identificar los picos de hipoglucemia cobra gran importancia debido a que los niveles bajos de glucemia se han relacionado con aumento del estado inflamatorio y favorecen el desarrollo de daños y complicaciones en individuos con y sin diabetes. Asimismo, los estados de hiperglucemia también empeoran el nivel de salud y la calidad de vida, fomentando el desarrollo de complicaciones cardiovasculares y endocrinas, tanto agudas como crónicas. La identificación de la VG y su estudio proporciona un control más exhaustivo de la glucosa, favoreciendo el registro de las oscilaciones glucémicas que tienen lugar en el organismo y permitiendo detallar los eventos glucémicos susceptibles de ser controlados y optimizados. (21)

El cálculo de la variabilidad glucémica se puede realizar mediante la determinación de la glucosa capilar o a través de la monitorización continua de la glucosa (MCG). La MCG permite obtener múltiples valores de glucosa y muestra las oscilaciones diarias de glucosa, así como sus variaciones ante el ejercicio físico, alimentación, estrés, entre otras variables que puedan influir en los niveles de glucosa. Además, puede aportar datos en tiempo real y tendencias de la glucosa, así como detectar episodios de hipo e hiperglucemia asintomáticos que, salvo que coincidiesen con una toma de glucemia capilar, no se detectarían con otro tipo de medidores glucémicos. (21,22)

El equipo de MCG consta de un sensor con un electrodo que se inserta en tejido subcutáneo y mide la glucosa intersticial. (Figura 8) Esta determinación es transmitida desde el sensor hasta un receptor de datos que almacena y muestra la información de la glucosa recogida por el electrodo. La MCG permite obtener datos de glucosa cada 5 minutos durante todo el tiempo de

monitorización. En próximos apartados de este trabajo se realizará una descripción más completa de este tipo de monitorización. (23,24)

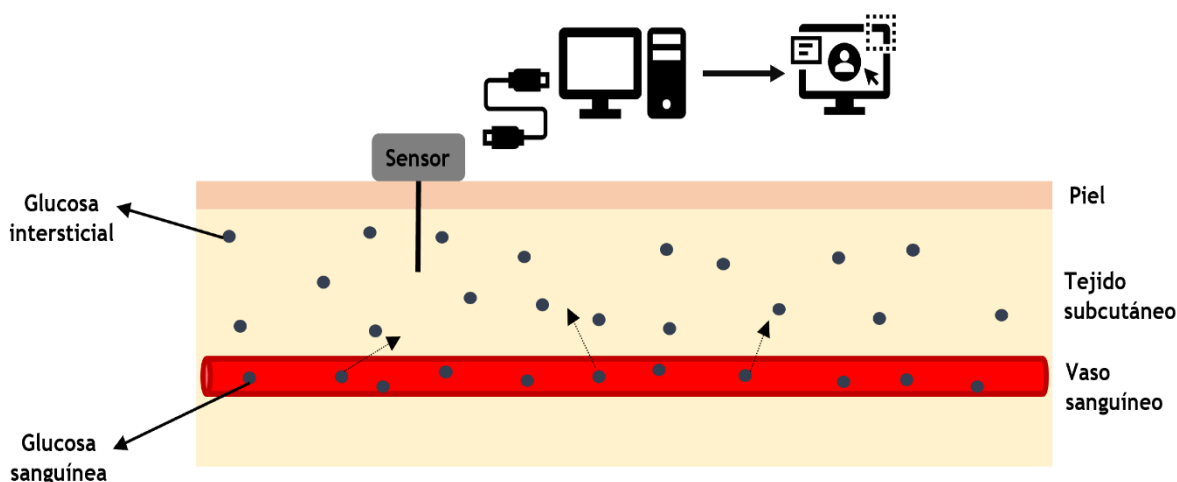


Figura 8. Equipo de monitorización continua de glucosa intersticial retrospectivo. [Elaboración propia]

Otra medida empleada en el control glucémico es la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Esta variable se correlaciona con los niveles de glucosa medios en los últimos 120 días, por lo que es empleada para conocer el promedio de glucosa en los tres o cuatro últimos meses. Al mismo tiempo, es considerada como prueba diagnóstica y de seguimiento de la diabetes mellitus ($HbA1c \geq 6,5\%$). (20) Sin embargo, esta determinación puede verse afectada por variables no glucémicas que alteren su fiabilidad, como hemoglobinopatías, anemias hemolíticas u otras patologías que obstruyan la glucosilación de la hemoglobina. (25) Estudios recientes han cuestionado su fiabilidad dado que sujetos con HbA1c similares pueden tener niveles de glucosa media y patrones de fluctuación glucémicos muy diferentes. En el estudio ADAG (the A1C-Derived Average Glucose study), se observó que pacientes clasificados como normoglucémicos por sus valores de HbA1c y glucosa en ayunas alcanzaron cifras glucémicas consideradas como prediabéticas, e incluso diabéticas, durante la monitorización continua de glucosa. (26) Debido a esto, se postula el uso de monitorización continua de glucosa como método para valorar si las medidas de HbA1c están infra o sobrestimadas, permitiendo describir variables tales como glucosa media, variabilidad glucémica, oscilaciones glucémicas, picos de hipo e hiperglucemia, entre otras. (27)

1.4 ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA

El estilo de vida, el entorno y los factores genéticos pueden alterar el equilibrio del metabolismo de cada individuo. Esta inestabilidad metabólica actúa como inductor de enfermedades y alteraciones, tanto agudas como crónicas. El aumento del índice de masa corporal (IMC) y la obesidad aumentan el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina y de aparición de prediabetes, pasos previos al progreso final a diabetes mellitus. Además, la obesidad favorece la acumulación de lípidos y el aumento del tejido adiposo, elevando el riesgo de aparición de alteraciones cardiovasculares e hipertensión. (28)

En el caso del sedentarismo, la inactividad física está relacionada con el deterioro en el metabolismo glucémico. Realizar actividad física favorece la sensibilidad a la insulina y el aumento en la captación de glucosa, protegiendo frente al desarrollo de diabetes. Los individuos que realizan actividad física tienen menor riesgo de alteración en el metabolismo de la glucosa en relación con personas sedentarias. (29)

La Asociación Americana de Diabetes (ADA), en sus estándares de cuidado, señala que los individuos con alto riesgo de desarrollo de prediabetes o diabetes son el principal objetivo para orientar las intervenciones de prevención y promoción de la salud. Conocer las características personales que puedan estar relacionadas con el desarrollo de diabetes permite enfocar los grupos de intervención para mejorar los estilos de vida y así prevenir el desarrollo de esta patología y de sus complicaciones. (20)

1.4.1 Prediabetes

La prediabetes es un estado metabólico del organismo en el que existe una alteración de los niveles de glucosa en ayunas, de la tolerancia a la glucosa y/o elevación de los valores de HbA1c, pero ninguno de estos datos llega a ser clasificado dentro de rangos de diabetes. Consiste en un paso intermedio entre el individuo sano con un control glucémico óptimo y el individuo diagnosticado de diabetes. Los valores diagnósticos de prediabetes han sido definidos por la Asociación Americana de Diabetes en sus estándares de cuidado, y son:

- Glucosa en ayunas alterada (IFG: Impaired Fasting Glucose): niveles de glucosa plasmática en ayunas entre 100 mg/dl (5,6 mmol/L) y 125 mg/dl (6,9 mmol/L).
- Tolerancia a la glucosa alterada (IGT: Impaired Glucose Tolerance): niveles de glucosa plasmática a las dos horas tras una prueba de tolerancia oral de glucosa de 75 g entre 140 mg/dl (7,8 mmol/L) y 199 mg/dl (11,0 mmol/L).
- Niveles de HbA1c entre 5,7 – 6,4 % (39 – 47 mmol/mol).

Para el diagnóstico de prediabetes no se tienen por qué cumplir los tres criterios, sino que con la aparición de uno de ellos es suficiente para su diagnóstico. Hay que tener en cuenta que la Organización Mundial de la Salud (OMS), cuando hace mención sobre la glucosa en ayunas alterada, tiene como valor mínimo de referencia la glucosa plasmática mayor o igual a 110 mg/dl, en contraposición con el valor empleado por la ADA (≥ 100 mg/dl). (20)

La prediabetes es un factor de riesgo cardiovascular y predictor del desarrollo de diabetes. Está relacionado con la obesidad, la dislipemia (triglicéridos elevados y/o bajo colesterol HDL) y con la hipertensión. Estos factores, sumados a la presencia de prediabetes, elevan el riesgo de aparición de complicaciones cardíacas en el individuo, sin tener que llegar a desarrollar diabetes. (Figura 9) Los pacientes diagnosticados de prediabetes tienen mayor facilidad para formar placas de ateroma, favoreciendo el riesgo de aparición de arteriopatías y síndrome coronario agudo. De hecho, las personas con prediabetes tienen un riesgo de complicaciones cardiovasculares muy similar a los pacientes con diabetes. (30,31)

La intervención e implementación de medidas de prevención y promoción de la salud en individuos con prediabetes puede ayudar a disminuir el desarrollo de diabetes y la aparición de complicaciones cardiovasculares. La combinación de una dieta saludable y la realización de ejercicio físico pueden ser unos de los principales pilares para evitar la progresión hacia la diabetes. (28)

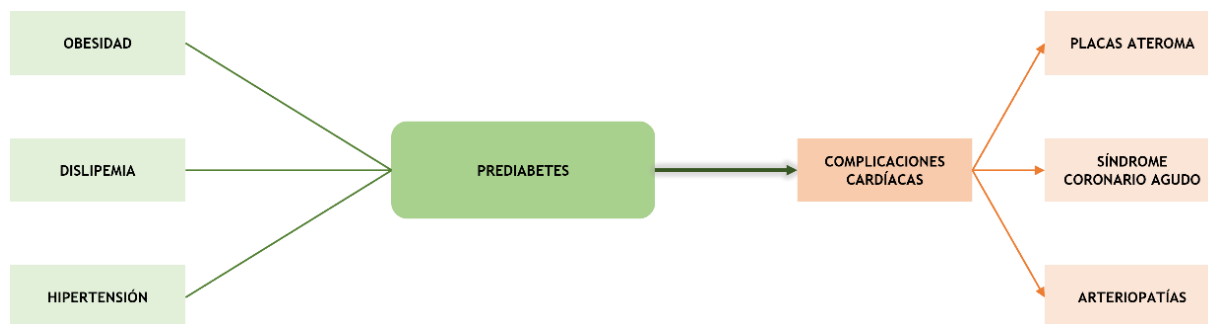


Figura 9. Factores de riesgo y complicaciones relacionadas con la prediabetes. [Elaboración propia]

1.4.2 Diabetes Mellitus

En el 2021, 537 millones de adultos entre 20 y 79 años tenían diagnosticado diabetes mellitus a nivel mundial. En ese mismo año, 6,7 millones de personas fallecieron a causa de esta enfermedad. La previsión es que el número de nuevos diagnósticos de diabetes vaya elevándose con el tiempo, pudiendo alcanzar cifras de 643 millones en 2030 y 783 millones de diabéticos en 2045. (32)

La diabetes es una enfermedad sistémica y heterogénea, que cursa de manera crónica. Engloba varias patologías metabólicas y se caracteriza por la hiperglucemia crónica. Esta elevación de la glucemia puede ser debida a un fallo en la producción de insulina, a una disminución de la sensibilidad a esta, o ambas. (33) Los criterios diagnósticos de la diabetes mellitus han sido descritos por la ADA en sus estándares de cuidado (Tabla 1), y son:

- Glucemia en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl (7,0 mmol/L).
- Niveles de glucemia a las 2 horas tras una sobrecarga oral de glucosa de 200 mg/dl (11,1 mmol/L) o superiores.
- Valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol).
- Paciente con síntomas de hiperglucemia o una crisis aguda de hiperglucemia con una glucosa plasmática ≥ 200 mg/dl.

Salvo este último criterio, tanto la alteración de la glucosa en ayunas, como los valores de HbA1c y de glucosa tras sobrecarga han de estar alterados como mínimo en dos ocasiones separadas en el tiempo para poder realizar un diagnóstico de diabetes mellitus. (20)

Tabla 1. Criterios diagnósticos ADA para prediabetes y diabetes. [Elaboración propia]. HbA1c: Hemoglobina glicosilada. IFG: Impaired Fasting Glucose. IGT: Impaired Glucose Tolerance.

	PREDIABETES	DIABETES
IFG	100 - 125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/L)	≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L)
	o	o
IGT	140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/L)	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L)
	o	o
HbA1c	5,7 - 6,4% (39-47 mmol/mol)	$\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol)
		o
		Síntomas hiperglucemia/crisis aguda hiperglucemia + glucosa ≥ 200 mg/dl

La diabetes mellitus se puede clasificar en varias entidades en función de su etiología:

- Diabetes mellitus tipo 1: existe una destrucción de las células β del páncreas que produce una ausencia total de la producción de insulina. Su origen puede ser autoinmune o idiopático.
- Diabetes mellitus tipo 2: predomina la resistencia a la insulina (dificultando la entrada de glucosa en células musculares y tejido adiposo) con una hiposecreción de insulina y/o una disminución de la acción insulínica.
- Diabetes mellitus gestacional: proceso de intolerancia a la glucosa durante la gestación, en relación con resistencia a la insulina y cambios en las células β pancreáticas.
- Diabetes tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young): es una enfermedad con herencia autosómica dominante producida por una alteración monogénica que afecta a la maduración de las células β y a la secreción de insulina. Tiene características similares a la diabetes tipo 2, tales como producción no efectiva de insulina, pero su diagnóstico se realiza en pacientes jóvenes (habitualmente menores de 25 años).
- Diabetes tipo LADA (Latent Autoimmune Diabetes of Adults): se caracteriza por la presencia de autoinmunidad que produce una destrucción de células β , pero de manera más progresiva y lenta que en la diabetes tipo 1. El diagnóstico se suele realizar en adultos mayores de 30 años, sin la necesidad de tratamiento con insulina en el momento del diagnóstico por mantener cierto número de células beta normofuncionantes, por lo que el riesgo de desarrollo de cetoacidosis es menor. Sin embargo, a la larga se precisará terapia insulínica.
- Otros tipos de diabetes: originadas por infecciones, endocrinopatías, asociada a síndromes genéticos, inducida por fármacos e incluso enfermedades del páncreas exocrino que producen deficiencia en la secreción de insulina, entre otras. (33-36)

1.4.2.1 Diabetes mellitus tipo 1

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se caracteriza por una destrucción de las células β pancreáticas, responsables de la producción de insulina, hormona hipoglucémica. La ausencia total de insulina provoca una disminución de la entrada de glucosa en las células, aumentando sus niveles sanguíneos. Paralelamente, aumenta la producción de glucagón, la degradación de los depósitos de glucógeno y la glucogénesis, elevando aún más la glucemia. Las grasas y las proteínas también son degradadas para obtener energía, pero a su vez elevan los cuerpos cetónicos en sangre. La cetoacidosis diabética, característica de la diabetes tipo 1, puede derivar en un coma diabético y, si no se resuelve, terminar con la vida del paciente. (34)

Este tipo de diabetes está producido, en un 90% de los casos, por una destrucción autoinmune de las células β del páncreas, sin alterar el resto de las células de Langerhans, por lo que la producción de glucagón y somatostatina se mantiene en valores normales. El 10% restante de las diabetes tipo 1 son de carácter idiopático, sin actividad autoinmunitaria. Su diagnóstico suele realizarse durante la infancia y adolescencia y, a menudo, debuta con una cetoacidosis diabética. Los síntomas cardinales de la diabetes tipo 1 son: polidipsia, polifagia y poliuria, secundarias a la hiperglucemia. También puede aparecer pérdida de peso y astenia. Su tratamiento principal se basa en la administración de insulina exógena que permita mantener las cifras de glucemia en rango y disminuya el desarrollo de complicaciones agudas y crónicas. Actualmente se está empleando la monitorización continua de glucosa en conjunto con una bomba de infusión subcutánea continua de insulina para realizar un control más exacto de la glucemia en estos pacientes. Estos métodos permiten una disminución del número de picos de hipoglucemia secundarios a administración excesiva de insulina y una mejoría en el perfil glucémico. (35,37)

1.4.2.2 Diabetes mellitus tipo 2

En la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) la hiperglucemia es producida por dos etiologías principales: resistencia de los tejidos a la insulina y secreción inadecuada de insulina en las células β , pero conservando la totalidad de las mismas (en contraposición a lo que sucede en la diabetes tipo 1). Los factores de riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2 son: obesidad, historia familiar de DM2, sedentarismo, alimentación hipercalórica, entre otros. Los individuos con riesgo de desarrollo de DM2 experimentan progresivamente una resistencia a la insulina en tejidos periféricos, que se contrarresta con una hipersecreción de insulina a nivel pancreático para mantener los valores glucémicos en niveles óptimos. Si esta situación metabólica no se resuelve, con el tiempo el organismo no puede mantener la hipersecreción de insulina, disminuyendo su aporte, disminuyendo también su sensibilidad y, al mantenerse la resistencia a la insulina en los tejidos, se produce una elevación de la glucosa plasmática que deriva en el desarrollo de diabetes tipo 2. El agotamiento en la producción de insulina por las células β suele producirse en edades adultas, por lo que el diagnóstico de DM2 se realiza habitualmente en adultos y constituye el 90% del total de diabetes diagnosticadas. (35)

Los síntomas de la hiperglucemia no son tan agudos ni claros como en la diabetes tipo 1. Puede presentarse de manera insidiosa durante semanas o meses, e incluso se puede detectar hiperglucemia en pacientes asintomáticos, de manera casual. No obstante, en ciertos casos, la DM2 puede debutar con una descompensación hiperosmolar, caracterizada por hiperglucemia, deshidratación extrema e hiperosmolaridad plasmática que, si no se corrigen, puede derivar en coma. (34,36)

En este tipo de diabetes, el déficit de insulina es relativo, por lo que el tratamiento en estadios precoces de la enfermedad se basa en la modificación de los estilos de vida (dieta y ejercicio físico) y uso de fármacos hipoglucemiantes orales que permitan mantener unos niveles glucémicos óptimos. Si no se consigue un manejo adecuado con los hipoglucemiantes y los cambios en el estilo de vida, se incluirá la administración de insulina exógena para controlar los valores glucémicos y enlentecer o evitar el desarrollo de complicaciones agudas y crónicas de la diabetes. (33,34)

1.4.2.3 Diabetes gestacional

El diagnóstico de diabetes por primera vez durante el embarazo se denomina diabetes gestacional. En el embarazo existe un aumento en la secreción de estrógenos y progesterona, los cuales producen una hiperplasia de las células β , aumentando la secreción de insulina. Esta hiperinsulinemia en las primeras semanas de embarazo puede tender a una hipoglucemia en ayunas. Sin embargo, a mediados de la gestación (entre las 24 y 28 semanas), la producción de prolactina, lactógeno placentario, cortisol y glucagón aumentan, elevando la resistencia a la insulina y disminuyendo la tolerancia a la glucosa, incrementando el riesgo de desarrollo de diabetes gestacional. Generalmente, la tolerancia a la glucosa se resuelve tras el parto, normalizando el metabolismo glucémico. No obstante, las mujeres que han sido diagnosticadas de diabetes gestacional tienen mayor riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2 en un futuro. (34)

Para el diagnóstico de diabetes gestacional, todas las mujeres gestantes se someten a una prueba de tolerancia de 50 gramos de glucosa donde se mide la glucosa plasmática 1 hora tras su ingesta. (Figura 10) Esta prueba se realiza a todas las gestantes entre la semana 24 y 28 de gestación. Si la mujer tiene factores de riesgo para el desarrollo de diabetes gestacional (obesidad, edad \geq 35 años, antecedentes familiares de DM2, antecedentes personales de diabetes gestacional...), también se realizará esta prueba en el primer trimestre. Si fuese negativa, se repetiría entre las 24 - 28 semanas de gestación al igual que en el resto de las gestantes. (20)

Si la prueba de 50 g alcanza valores de glucosa a la hora del consumo ≥ 130 , 135 o 140 mg/dl, se considera positiva y es necesario realizar una prueba de tolerancia con 100 g de glucosa para confirmar o descartar la presencia de diabetes gestacional. Esta prueba de 100 g se realiza en ayunas y se miden los valores glucémicos en ayunas y a la hora, dos horas y tres horas tras la ingesta de glucosa. Si dos o más valores son iguales o mayores de los siguientes, se confirmará el diagnóstico de diabetes gestacional: (20)

- Glucosa en ayunas: ≥ 95 mg/dl.
- Glucosa 1 hora tras ingesta: ≥ 180 mg/dl.
- Glucosa 2 horas tras ingesta: ≥ 155 mg/dl.
- Glucosa 3 horas tras ingesta: ≥ 140 mg/dl.

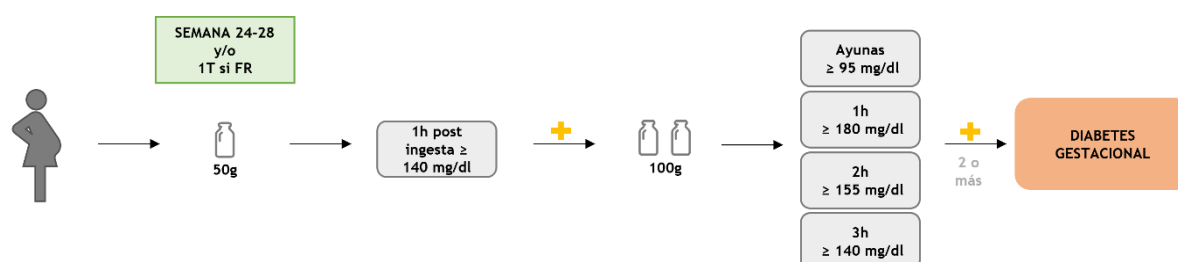


Figura 10. Algoritmo de diagnóstico de diabetes gestacional. [Elaboración propia]. FR: Factores de Riesgo

Las pacientes diagnosticadas de diabetes gestacional deberán realizar cambios en la dieta y ejercicio físico para regular los niveles glucémicos. Si estos cambios no fuesen suficientes, será necesario administrar insulina para su correcto manejo. La diabetes gestacional aumenta el riesgo de complicaciones obstétricas: hidramnios, distocia de hombros, riesgo de pérdida de bienestar fetal y aumento del índice de cesáreas. También aumenta el riesgo de complicaciones neonatales, tales como macrosomía fetal, hipoglucemia neonatal, miocardiopatía hipertrófica y distress respiratorio. A peor control glucémico, mayor riesgo de aparición de estas complicaciones. La monitorización continua de glucosa se está postulando como un buen método de control glucémico para emplearlo durante la gestación, consiguiendo menor glucemia media, mayor tiempo en rango y menor desviación. Sin embargo, se necesitan de más estudios que apoyen su empleo. (20,34,36,38,39)

1.4.2.4 Complicaciones crónicas de la diabetes

La diabetes puede producir daños micro y macrovasculares. La hiperglucemia crónica y el incorrecto control de la enfermedad favorecen la aparición y el empeoramiento de estas complicaciones.

En relación con las complicaciones macrovasculares, se pueden observar placas ateroscleróticas más avanzadas que en individuos sin diabetes de la misma edad. La comorbilidad de diabetes con factores de riesgo cardiovasculares (hipertensión, obesidad, dislipemia, sedentarismo...) favorece el desarrollo de aterosclerosis más precozmente. Esta situación, aunada a un mayor riesgo trombótico (presente en pacientes diabéticos) eleva el riesgo de desarrollo de eventos cardiovasculares como infarto agudo de miocardio, accidentes cerebrovasculares, entre otros. (34,37)

Por otro lado, las complicaciones microvasculares se deben a daños en pequeños vasos sanguíneos producidos por una hiperglucemia crónica. Estas lesiones se pueden producir en todo el cuerpo, pero más frecuentemente en ojos, riñones y nervios. Por lo tanto, las complicaciones microvasculares se caracterizan por retinopatía diabética (lesión en vasos que irrigan la retina, pudiendo derivar en ceguera), nefropatía diabética (insuficiencia renal por alteraciones en la filtración renal) y neuropatía (producida por lesiones en nervios periféricos). (34,36,37)

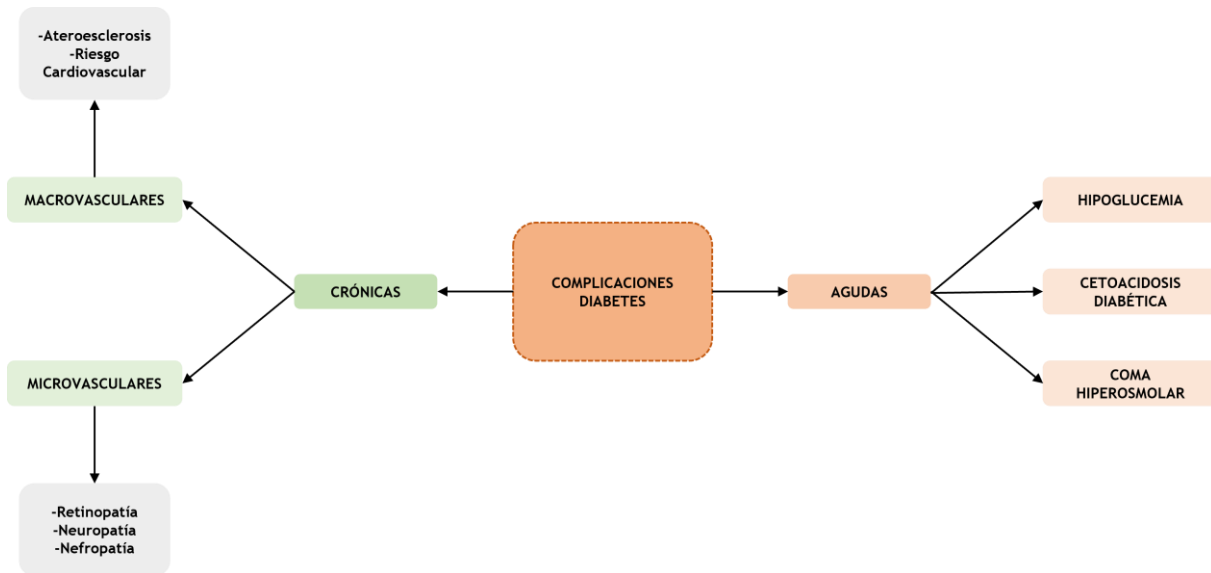


Figura 11. Complicaciones de la diabetes mellitus. [Elaboración propia]

El control glucémico óptimo y la prevención de la hiperglucemia crónica permite enlentecer y/o evitar el desarrollo de complicaciones crónicas de la diabetes.

1.4.3 Glucogenosis

Las alteraciones del metabolismo glucémico también pueden deberse a patologías de otros órganos distintos al páncreas. La glucogenosis es un trastorno hereditario del almacenamiento y uso del glucógeno, tanto a nivel hepático como muscular. Se puede clasificar en varios tipos en función de la clase de tejido afecto o de la enzima alterada. De manera global, las alteraciones en el almacenamiento del glucógeno suelen caracterizarse por hipoglucemia en ayunas y hepatomegalia. Sin embargo, el desarrollo de la sintomatología y su enfoque terapéutico va a depender de la enzima alterada. (40)

El glucógeno es empleado como almacén de glucosa en el hígado y músculo. En momentos de ayuno, el glucógeno es degradado en glucosa para mantener los niveles glucémicos estables y suplir la demanda energética del organismo. En algunos tipos de glucogenosis tanto la gluconeogénesis como la glucogenólisis están afectadas, por lo que en periodo de ayunas no se puede obtener glucosa ni de la degradación de glucógeno ni de la formación de glucosa a partir de predecesores no glucídicos, produciendo hipoglucemia. Los principales síntomas de los trastornos en el almacenamiento de glucógeno que afectan principalmente al hígado son: hipoglucemia en ayunas, hepatomegalia, acidosis láctica, hipercolesterolemia, hiperuricemia e hipertrigliceridemia. Además, la acumulación de glucógeno a nivel renal produce daños en los riñones. La progresión de la glucogenosis puede derivar en adenomas hepáticos, retraso en el

crecimiento, osteoporosis y anemia. En el caso de la glucogenosis que afecta fundamentalmente al tejido muscular, se puede observar dolor muscular, intolerancia al ejercicio, rabdomiólisis, debilidad muscular y cardiomiopatías. (41,42)

El tratamiento principal se basa en mantener un aporte dietético que permita evitar los episodios de ayuno. Esta dieta puede controlarse mediante la ingesta de carbohidratos de absorción lenta e incluso con el uso de sondas nasogástricas, dependiendo de la gravedad de los síntomas y la evolución de la enfermedad. En algunos casos en los que la gluconeogénesis es funcional, el aporte dietético también puede basarse en alimentos proteicos y lipídicos.

Ante un control metabólico inadecuado, el riesgo de desarrollar complicaciones a largo plazo aumenta. El trasplante hepático permite corregir la homeostasis de la glucosa, pero no previene ni repara el daño renal que se haya podido producir. (40-42)

1.5 NORMOGLUCEMIA

El adecuado funcionamiento del organismo incluye un correcto control metabólico de la glucosa. La normogluceemia se define como los niveles de glucosa dentro de rangos normales. Los valores glucémicos considerados normales han sido definidos por la Asociación Americana de Diabetes, en sus estándares de cuidado (20), como (Tabla 2):

- Niveles de glucosa plasmática en ayunas (GPA) entre 70 mg/dl (3,9 mmol/L) y 99 mg/dl (5,5 mmol/L).
- Niveles de glucosa plasmática a las dos horas tras una sobrecarga oral de 75 g de glucosa menores de 140 mg/dl (7,8 mmol/L).
- Niveles de HbA1c menores de 5,7% (39 mmol/mol).

Tabla 2. Comparativa entre valores glucémicos normales y valores diagnósticos de prediabetes y diabetes. [Elaboración propia]. GPA: Glucosa Plasmática en Ayunas. HbA1c: Hemoglobina glicosilada. SOG: Sobrecarga Oral de Glucosa

	NORMOGLUCEMIA	PREDIABETES	DIABETES
GPA	70 - 99 mg/dl (3,9-5,5 mmol/L)	100 - 125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/L)	≥ 126mg/dl (7,0 mmol/L)
SOG	< 140 mg/dl (7,8 mmol/L)	140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/L)	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L)
HbA1c	< 5,7 % (39 mmol/mol)	5,7 - 6,4% (39-47 mmol/mol)	≥ 6,5% (48 mmol/mol)
			Síntomas hiperglucemia/crisis aguda hiperglucemia + glucosa ≥ 200 mg/dl

El conocimiento y control de las fluctuaciones glucémicas es fundamental para la prevención y actuación sobre las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes. Sin embargo, los datos de las oscilaciones de la glucemia en individuos sanos, sin diagnóstico de alteración del metabolismo glucémico, son reducidos. (43)

El estudio de la glucosa en pacientes sin diabetes permite conocer el normofuncionamiento del organismo y predecir el riesgo de complicaciones y morbimortalidad en otras patologías no endocrinas, tales como el síndrome coronario agudo, donde la glucosa plasmática en ayunas y los niveles elevados de glucosa se correlacionan con la tasa de morbimortalidad tras el episodio coronario. (18,44-46)

Con respecto a la variabilidad glucémica, los datos de normalidad son reducidos. Existen varios estudios que han realizado seguimiento mediante monitorización continua de glucosa en pacientes normoglucémicos con el fin de definir los perfiles de glucosa en individuos sanos. En estos estudios se ha podido observar que, incluso en pacientes con valores de glucosa en rango de normoglucemia, a lo largo del día realizan picos de hiperglucemia, alcanzando valores considerados de prediabetes e incluso diabetes. Dependiendo de la población estudiada, el tiempo que pasan en estos niveles será mayor o menor, en función de las características de la población. (47) De todas formas, sí que se puede observar que pacientes considerados normoglucémicos por sus valores de glucosa en ayunas, HbA1c y glucosa tras SOG, pasan tiempo, en mayor o menor medida, en niveles hiperglucémicos. Por ejemplo, en el estudio ADAG (26), el 93% de la población estudiada alcanzó, en algún momento de la monitorización, cifras superiores a 140 mg/dl, pasando una media de 31 minutos al día en este rango glucémico. Este tiempo es similar al observado en el estudio realizado por Shah et al, en el que definen una media de 30 min/día por encima de 140 mg/dl. (48) También en un estudio de Nomura et al se pudo observar que la población sin diabetes estudiada estuvo un 13% del tiempo, en un periodo de 24 horas, en valores superiores a 140 mg/dl y un 1% en valores > 160 mg/dl (8,9 mmol/L). No obstante, el porcentaje de tiempo en euglucemia fue mayor en pacientes sin diabetes que en pacientes con alteración de la glucosa en ayunas (con prediabetes). (49)

Aunque la cantidad de literatura científica que describa el comportamiento de los parámetros de monitorización continua de glucosa en sujetos sin diabetes es reducida, en los últimos quince años se han estado realizando estudios que definan rangos de referencia en individuos sanos para estos parámetros, que permitan interpretar óptimamente los datos derivados de los estudios y emplearlos en la práctica clínica y en la investigación actual. Zhou et al realizó una MCG en 434 individuos sanos, sin diabetes, para observar los rangos de glucosa que alcanzaban durante esta monitorización. Los resultados obtenidos demostraron que los valores de glucosa de los individuos fluctuaban entre 70 y 140 mg/dl el 93% del día. El 4,1% del día sus niveles se situaban en valores mayores de 140 mg/dl y el 2,4% los niveles bajaban de 70 mg/dl. El 60% de los sujetos estudiados experimentaron cifras superiores a 140 mg/dl. También es llamativo el hecho de que el 41% de los sujetos estudiados tuvo cifras de glucosa < 70 mg/dl, definiendo picos de hipoglucemia, generalmente asintomáticos. (50)

Con todo, algunos estudios centrados en la definición de rangos de glucosa en pacientes sanos incluían una restricción dietética o consumo de una dieta estandarizada durante el tiempo de estudio, unificando la ingesta de los sujetos durante el tiempo de seguimiento. El estudio de los perfiles de glucosa en la vida real, sin someter a los sujetos a restricciones dietéticas o cambios en su actividad física, permite obtener datos auténticos de la evolución del metabolismo glucémico en condiciones de vida habitual. Cuando se realiza un estudio mediante una ingesta dietética controlada por los investigadores, se muestran datos de respuesta del organismo ante esa dieta administrada, pero se obvian las respuestas de cada sujeto en su vida diaria, donde la alimentación y el ejercicio físico pueden ser muy diferentes entre sujetos y son factores determinantes en el metabolismo glucídico y la evolución del mismo. (51) Además, incluso en pacientes normoglucémicos, las respuestas glucémicas tras un consumo dietético tienen una gran variabilidad interindividual: son consistentes dentro de un mismo individuo, pero diferentes al comparar varias personas entre sí. (52) Dependiendo de la carga glucémica y del índice glucémico de los alimentos consumidos, el efecto sobre la glucosa plasmática será diferente. A mayor índice glucémico en la ingesta, mayor elevación de la glucosa plasmática posprandial. (53)

El estudio y la definición de las oscilaciones glucémicas en individuos normoglucémicos permite describir más precisamente el funcionamiento normal del organismo y los factores de

riesgo de desarrollo de prediabetes y diabetes, sobre todo si se realizan estudios en los que el principal foco esté en la evolución de dichas oscilaciones con el paso del tiempo y la aparición de patologías endocrinas. Las personas con una glucosa plasmática en ayunas normal pero cerca del límite prediabético (91 - 99 mg/dl) tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes en un futuro que los individuos con niveles más bajos. Este riesgo no está exclusivamente relacionado con el nivel de glucosa plasmática en ayunas [GPA, o sus siglas en inglés: FPG (fasting plasma glucose)], sino que es el sumatorio de varios factores de riesgo presentes en el individuo. La elevación de la GPA se ve favorecida por el aumento de la edad, del índice de masa corporal, tensión arterial sistólica, niveles de colesterol y triglicéridos. Al elevarse estos factores de riesgo, la GPA suele elevarse también, incrementando el riesgo de desarrollar diabetes en un futuro. (54,55)

El número de estudios que observan la evolución de los perfiles de glucosa en pacientes sanos es muy reducido. En 2009 Engberg et al publican un artículo cuyo objetivo era conocer el porcentaje de progresión a prediabetes y/o diabetes de individuos sanos y prediabéticos. Los resultados a los 5 años de seguimiento fueron: los sujetos normoglucémicos al inicio del estudio mostraron una progresión a alteración de la glucosa (tanto GPA alterada como niveles glucémicos tras 2 horas de SOG) de 1,9%/año. Los sujetos que partían de una alteración en el metabolismo de la glucosa (tanto glucemia en ayunas alterada como intolerancia a la glucosa tras SOG) tenían una progresión a diabetes de 9,3%/año. Hay que tener en cuenta que, en este estudio, la normoglucemia se definió por los criterios de la OMS de 1999, donde la glucosa plasmática en ayunas normal se contempla hasta 110 mg/dl. Además, durante los 5 años de seguimiento los sujetos se sometieron a intervenciones sobre el estilo de vida, un grupo con mayor apoyo en esta intervención que el otro, pero ambos con modificaciones. Por lo tanto, cabría esperar que, si no hubiese habido intervención en el estilo de vida, los porcentajes de progresión serían probablemente más elevados. (56)

Por otro lado, en 2015, Anjana et al publican un estudio sobre la población de Chennai (India) en el que realizaron un seguimiento durante una media de 9,1 años a individuos sin diabetes. Los resultados revelaron una tasa de conversión de normoglucemia a disglucemia del 45,1%, de los cuales el 25,7% de los sujetos que iniciaron el estudio normoglucémicos derivaron en prediabetes, y el 19,4% a diabetes. Los individuos que, por el contrario, ya iniciaron el seguimiento en niveles prediabéticos derivaron un 58,9% a diabetes. Las diferencias entre los sujetos que progresaban de normoglucemia a alteración del metabolismo de la glucosa frente a los que se mantenían normoglucémicos fueron: edad más avanzada, IMC elevado, mayor circunferencia de cintura en las mujeres, HbA1c aumentada y mayores niveles de insulina en ayunas y tras SOG. Sin embargo, este estudio fue realizado en una población india, cuyo riesgo de desarrollo de diabetes a largo plazo es mayor en comparación con otras comunidades, por lo que es más complicado extrapolar estos resultados a otras poblaciones. (57)

El conocimiento de la progresión de los perfiles de glucosa con el paso del tiempo en individuos normoglucémicos continúa siendo escaso, por lo que se necesitan de más estudios que esclarezcan estos patrones. Al mismo tiempo, es interesante incluir nuevas tecnologías de medición de la glucosa para este tipo de estudios. Tanto Engberg como Anjana no emplearon monitorización continua de la glucosa para obtener estos resultados, por lo que no han podido describir la evolución de las fluctuaciones de la glucosa en este tipo de sujetos.

1.6 MÉTODOS DE MEDICIÓN DE LA GLUCOSA

El control de la glucosa mediante su medición permite conocer el estado metabólico del individuo, implementar acciones para su modificación y mejoría, y reducir el riesgo de desarrollo de patologías y complicaciones, tanto agudas como crónicas. Los dispositivos de medición glucémica han ido evolucionando gracias al avance de la tecnología y a la ampliación del conocimiento sobre el organismo humano y la fisiopatología de la enfermedad. (Figura 12) Esto ha permitido desarrollar nuevos medidores más fiables, exhaustivos y versátiles.

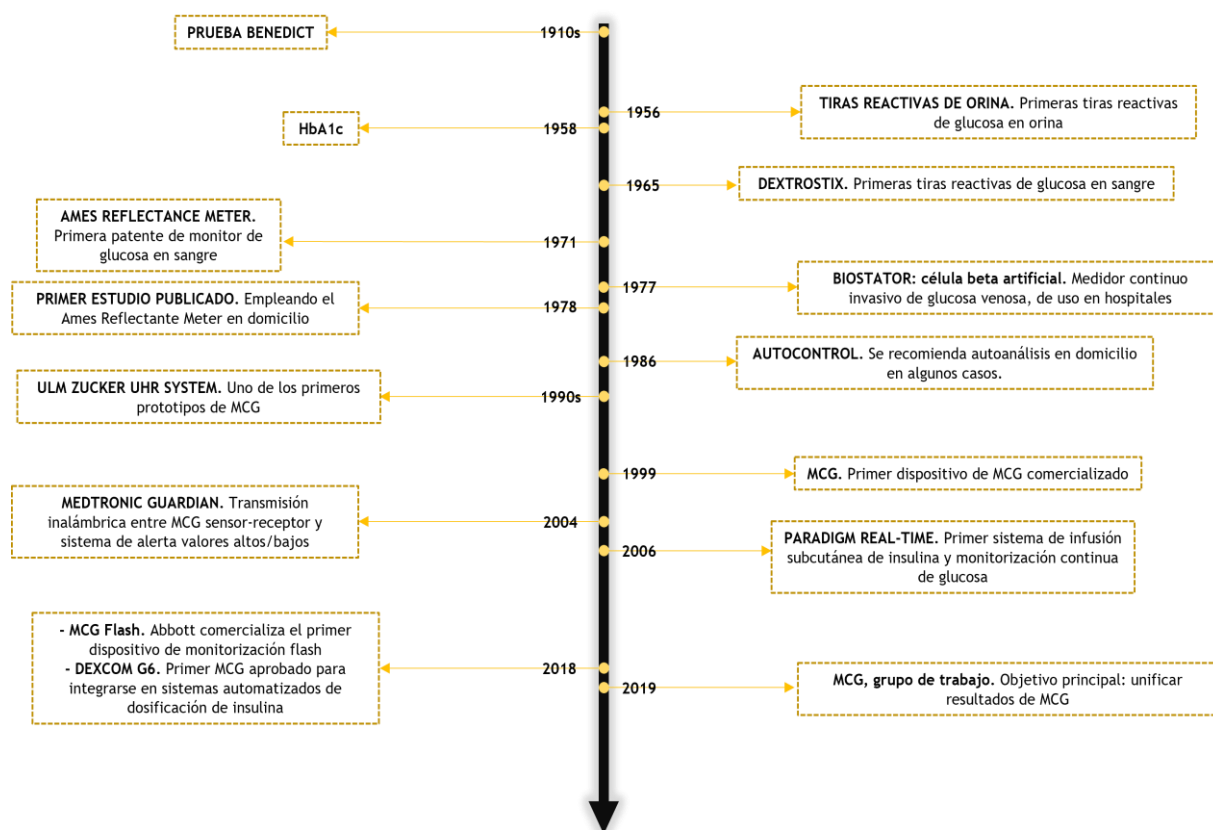


Figura 12. Evolución tecnológica de la medición de glucosa. [Elaboración propia]. HbA1c: Hemoglobina Glicosilada. MCG: Monitorización Continua de Glucosa.

Los dispositivos de medición de glucemia actuales se pueden dividir en dos grandes grupos: (23,58)

- Dispositivos de medición puntual: donde se clasifican la medición de glucemia capilar, la glucosa plasmática en ayunas y las tiras reactivas de orina.
- Dispositivos de medición continua, que a su vez se subdividen en varias categorías:
 - o Dispositivos invasivos: sensores intravenosos empleados exclusivamente en hospitales.
 - o Dispositivos no invasivos: transductores ópticos, acústicos, térmicos, sensores transdérmicos... Están aún en fase de estudio, no se emplean en la práctica clínica actual.
 - o Dispositivos mínimamente invasivos: sensores subcutáneos que miden la glucosa en líquido intersticial. Engloba la monitorización continua de glucosa intersticial (MCG).

Además de esta clasificación, se debe resaltar el empleo de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) como medida para conocer el promedio de glucosa en los últimos 90 - 120 días. No es un valor que permita realizar modificaciones puntuales en base a la glucemia, pero sí que aporta el control global en los últimos 3 - 4 meses. Además, se relaciona con el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares y se puede emplear para determinar la escala de tratamiento en algunas patologías endocrinas.

1.6.1 Hemoglobina glicosilada

La determinación de hemoglobina glicosilada (HbA1c) es una medición que se emplea para conocer los niveles glucémicos medios en los últimos 90 - 120 días. Esta medida está considerada como prueba diagnóstica para la diabetes mellitus (HbA1c \geq 6,5%) y como método de control y seguimiento de esta enfermedad. Sus valores no se alteran por cambios puntuales en la ingesta, ejercicio físico o tratamientos consumidos, salvo que estos cambios se prolonguen en el tiempo. Sin embargo, esta fortaleza tiene sus limitaciones, dado que pequeñas modificaciones, que pueden terminar desarrollando patologías y complicaciones en el individuo, no son detectables por esta medida. (20) Esto es, en individuos con mismos niveles de HbA1c puede haber patrones de fluctuación glucémica muy diferentes. (59) Asimismo, la determinación de HbA1c puede estar alterada en casos de hemoglobinopatías y anemias, entre otras. (25,60)

1.6.2 Glucosa plasmática en ayunas

La medición de la glucosa plasmática en ayunas consiste en realizar una punción venosa para la extracción de una muestra sanguínea tras un periodo sin ingesta dietética de, por lo menos, 8 horas. Habitualmente se realiza a primera hora de la mañana tras un ayuno nocturno y la zona más empleada para la punción es la fosa antecubital. (20)

La extracción de sangre se realiza con un sistema de venopunción conectado a tubos de vacío donde se recoge y almacena la sangre extraída. La muestra plasmática es analizada en el laboratorio mediante métodos enzimáticos muy precisos para la determinación de glucosa en suero. Los métodos más empleados son: hexoquinasa y glucosa-oxidasa. (23)

Los valores normales de glucosa plasmática en ayunas se definen mediante valores entre 70 y 99 mg/dl, considerándose hipoglucemia por debajo de 70 mg/dl y glucosa en ayunas alterada por encima de 99 mg/dl. (Tabla 2)

1.6.3 Glucemia capilar

La medición de la glucemia capilar está ampliamente instaurada en la práctica clínica diaria para conocer el control de la glucemia en pacientes con diabetes. Permite una detección puntual de la glucemia capilar que muestra el estado metabólico en ese mismo momento y ayuda a conocer si los objetivos terapéuticos se han alcanzado. Los pacientes diabéticos realizan automediciones varias veces a lo largo del día para regular su ingesta dietética, administración de insulina y ejercicio físico en relación con su estado glucémico. (61)

Existen muchos dispositivos de medición de glucemia capilar en el mercado, pero todos funcionan bajo las mismas premisas y con el mismo método de medición, basado en la reacción enzimática glucosa-oxidasa. (Figura 13) Consiste en realizar una punción en la piel del individuo, habitualmente en los dedos de las manos, para extraer una pequeña gota de sangre capilar. Esta muestra sanguínea es puesta en contacto con una tira reactiva que está insertada

en un glucómetro (medidor de glucosa). En este sensor se mostrará el nivel de glucemia en el momento de la toma. (62)

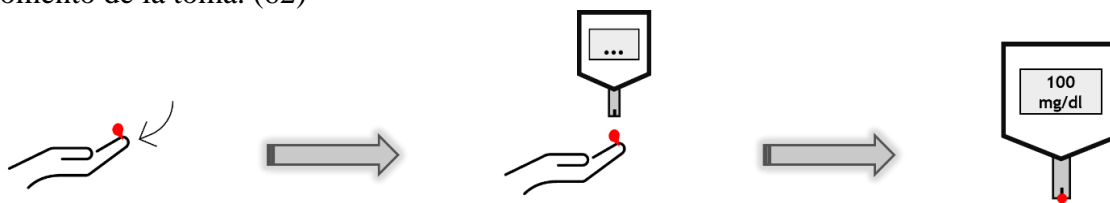


Figura 13. Medición de glucosa capilar. [Elaboración propia]

Las mediciones que realiza este dispositivo son puntuales y dependen en su totalidad de la decisión del individuo en realizar la medición. Dependiendo del grado de control e implicación del paciente, las mediciones serán más constantes y numerosas en unas personas que en otras. A mayor número de mediciones, mayor precisión para calcular los patrones fluctuantes de la glucemia. Sin embargo, entre una medición y la siguiente habrá valores glucémicos desconocidos, pudiendo pasar desapercibidos picos de hipo e hiperglucemia asintomáticos, relevantes en el control de la diabetes y el desarrollo de complicaciones. En el caso de detectar un episodio de hipo o hiperglucemia coincidente con la medición, se desconocerá el tiempo de duración del mismo, puesto que no se puede saber el momento de inicio de este. Asimismo, este método tiene sus limitaciones ya que existen factores que pueden alterar la medición, tales como: el estado del dispositivo y de las tiras reactivas, el tamaño de la gota empleada para la medición, la existencia de comorbilidades en el individuo que puedan modificar el hematocrito del paciente, interfiriendo en la medición; entre otros. Además, implica realizar una punción en la piel por cada medición realizada, resultando un método invasivo. (62)

Teniendo en cuenta la falta de datos entre una medición y otra, actualmente se postula el uso de monitorización continua de glucosa para detectar los patrones de fluctuación de la glucosa y optimizar el control de la diabetes y el conocimiento del estado metabólico. (63)

1.6.4 Monitorización continua de glucosa intersticial

La monitorización continua de glucosa mide los valores de glucosa intersticial, que se correlacionan con los valores sanguíneos. La MCG consta de un sensor de glucosa que se inserta en tejido subcutáneo y mide la concentración de glucosa en el líquido intersticial. La medición de la glucosa se realiza mediante un electrodo enzimático que cataliza las reacciones de oxidación-reducción a través de la glucosa-oxidasa, específica para la glucosa, que refleja la concentración glucémica intersticial. Este valor es emitido desde un transmisor a un receptor, en donde se recibe la información de la glucosa. A través de la MCG no solo se obtiene la concentración media de la glucosa, sino que también se visualizan los patrones de glucosa, las tendencias y la dirección de las oscilaciones glucémicas. (23,58,60,64)

La medición de la glucosa intersticial puede estar afectada por un retraso en la medición, en comparación con la glucosa plasmática, de hasta 15 minutos. Sin embargo, una hipoglucemia puede ser detectada antes en líquido intersticial que en plasma. (58) El retraso de la medición en intersticio puede deberse a tres motivos: el retraso fisiológico debido al tiempo de perfusión tisular, el retraso en el tiempo de detección de la glucosa por el sensor y el retraso por el tiempo de procesamiento de la señal del sensor. (23,64) En algunos tipos de MCG se precisa de mediciones de sangre capilar para calibrar la MCG y ajustar la medición. No obstante, la medición de glucosa con MCG es muy similar y fiable en comparación con la medición plasmática. (65)

Los dispositivos de medición continua de glucosa se pueden dividir en tres grupos: MCG retrospectivos, MCG en tiempo real y sistemas de monitorización intermitente.

1.6.4.1 Dispositivo de monitorización continua de glucosa retrospectivo

La medición retrospectiva consta de un dispositivo que almacena la información de la glucosa para ser analizada posteriormente. (Figura 14) Se pueden visualizar los patrones de hipo e hiperglucemia, la variabilidad glucémica, la glucosa media, etc. Al finalizar la medición, los datos almacenados son volcados a un software que especificará los registros de glucosa realizados durante todo el tiempo de monitorización y desde el cual se podrán realizar cálculos de variabilidad glucémica. (22)

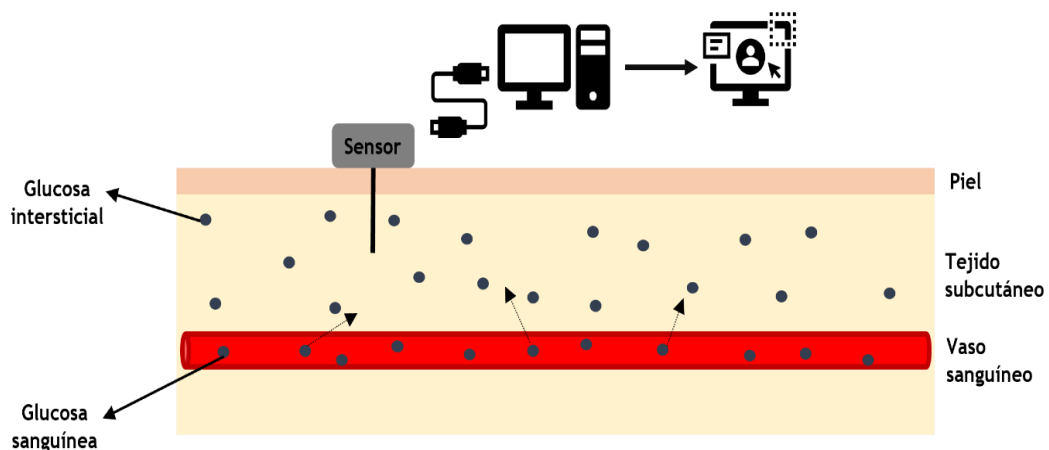


Figura 14. Equipo de monitorización continua de glucosa retrospectivo. [Elaboración propia]

1.6.4.2 Dispositivo de monitorización continua de glucosa en tiempo real

La medición en tiempo real permite conocer los valores de glucosa en tiempo real, así como las tendencias glucémicas y la dirección hacia hipo e hiperglucemias. (Figura 15) Los datos son visibles en un receptor al mismo tiempo que se generan. Además, son almacenados para su análisis tras finalizar la monitorización. (66)

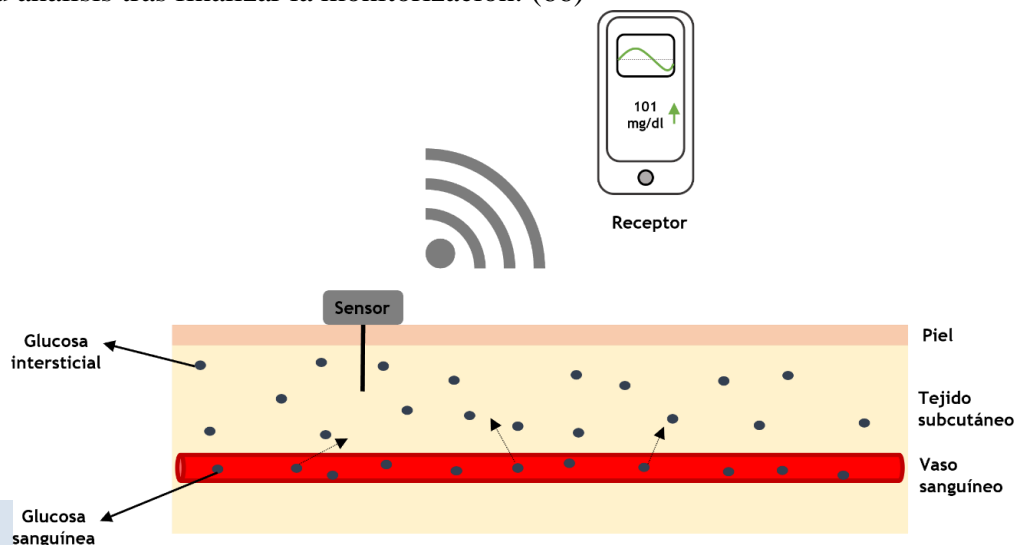


Figura 15. Dispositivo de monitorización continua de glucosa en tiempo real. [Elaboración propia]

1.6.4.3 Dispositivo de monitorización continua de glucosa intermitente

Por último, la monitorización intermitente permite escanear el valor de la glucosa al acercar un lector al sensor colocado en la piel del sujeto. (Figura 16) De esta manera el individuo monitorizado podrá obtener datos de la glucosa al momento del escaneo y los valores de las últimas 8 horas. También podrá conocer las tendencias glucémicas, pero en retrospectiva. Además, los datos obtenidos durante toda la monitorización son almacenados para un análisis posterior. (60,66)

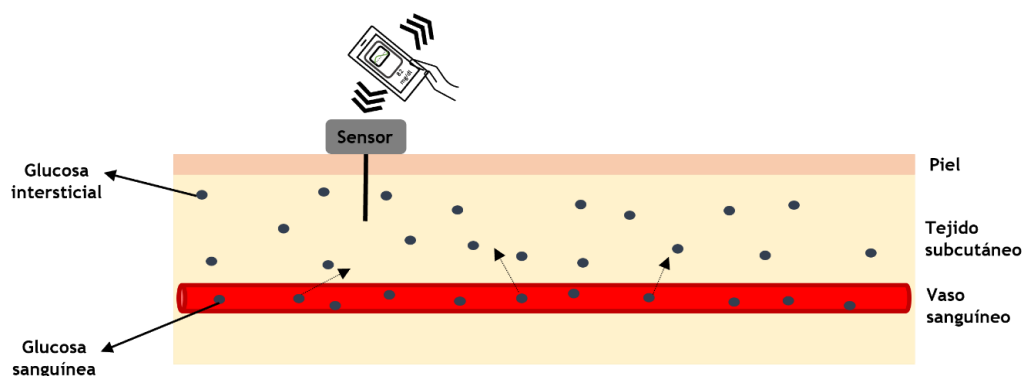


Figura 16. Dispositivo de monitorización intermitente de glucosa intersticial. [Elaboración propia]

La monitorización continua de glucosa permite obtener una medición de glucosa cada 5 minutos durante todo el tiempo que el individuo esté monitorizado. Esto supone 288 valores en un día. Disponer de tantos valores glucémicos permite definir más exhaustivamente las fluctuaciones glucémicas, los picos de hipo e hiperglucemia (tanto diurnos como nocturnos), conocer su duración y precisar la concentración de glucosa media. Al mismo tiempo, se puede establecer una relación entre la ingesta dietética, el ejercicio físico y la administración de tratamientos con la respuesta glucémica respectiva. Esto permite ajustar el estilo de vida, la alimentación y el tratamiento médico en pro de un buen control glucémico. El empleo de MCG mejora los perfiles glucémicos, ayuda a disminuir los valores de HbA1c y el número de picos de hipoglucemia severos; y aumenta el tiempo en rango. (60,64,67)

Sin embargo, el empleo de MCG aún está introduciéndose poco a poco en la rutina clínica diaria y aún prevalece el uso de determinación de glucemia capilar y la medición de HbA1c, aunque cada vez más instituciones están implementando la MCG como método de control de la glucosa en pacientes con diabetes. No obstante, se precisa desarrollar guías que sirvan como base para el manejo de la diabetes y su control a través de la MCG. (68)

1.7 VARIABILIDAD GLUCÉMICA

La variabilidad glucémica se define como el conjunto de oscilaciones y fluctuaciones glucémicas que ocurren en un mismo individuo. Permite observar el comportamiento de la glucosa como un continuo, en vez de extrapolar las oscilaciones a través de mediciones aisladas. Dentro de la VG se incluyen las fluctuaciones intradiarias (respuestas posprandiales, episodios de hipo e hiperglucemia, oscilaciones nocturnas, entre otras) y las variaciones en relación con el mismo momento, pero en días distintos. (21)

La variabilidad glucémica es intrínseca a todo individuo, pero puede verse alterada por la existencia de patologías o factores de riesgo, y su modificación puede favorecer el desarrollo de complicaciones agudas y crónicas. En individuos con prediabetes o diabetes, la variabilidad glucémica está incrementada. (21)

1.7.1 Medición de la variabilidad glucémica

La medición de la variabilidad glucémica puede realizarse a través de determinaciones de glucosa capilar o a través de monitorización continua de glucosa. El cálculo de variabilidad glucémica mediante glucosa capilar depende del número de mediciones capilares diarias para poder observar exhaustivamente los patrones glucémicos. Sin embargo, alcanzar el número de valores de glucosa con mediciones capilares semejantes a los obtenidos con monitorización continua es muy laborioso e invasivo. Por lo tanto, la manera más eficaz e inequívoca de calcular la variabilidad glucémica es mediante el uso de monitorización continua de glucosa. (64)

El uso de MCG permite obtener grandes cantidades de valores de glucosa, por lo que se necesita definir parámetros mediante los cuales se pueda unificar la información generada y clarificar su significado y efecto en el metabolismo del individuo. El objetivo principal del uso de estos índices es medir y evaluar la variabilidad glucémica en sus múltiples vertientes. Los parámetros más utilizados y que se emplearán a lo largo de este trabajo son:

1.7.1.1 SD

La desviación estándar (SD) es una medida de variabilidad que se emplea para evaluar la dispersión y variación de los valores en relación con la media aritmética de los datos. Se puede calcular para todos los datos obtenidos o para un conjunto específico de datos. Es la medida más usada para el cálculo de variabilidad glucémica. (69,70)

1.7.1.2 CV

El coeficiente de variación (CV) se calcula a través de la desviación estándar y permite ajustar la SD por la media de los valores obtenidos. Su cálculo es sencillo, por lo que su utilización está también muy extendida. (22,69)

1.7.1.3 IQR

El rango intercuartílico (IQR) estima la dispersión de los datos. Se calcula obteniendo la diferencia entre el tercer y el primer cuartil, por lo que define en cuántos valores se encuentran la mitad de los datos. (22)

1.7.1.4 M-Value

El M-Value mide la distancia en la que se encuentra un valor de glucosa en relación con un valor estándar arbitrario (pudiendo ser 100 mg/dl o 120 mg/dl). El M-Value se calcula para cada valor de glucosa y después se divide entre el total de valores para obtener una media. (70,71)

1.7.1.5 J-Index

El parámetro J-Index se calcula para evaluar el control glucémico mediante el nivel de glucosa medio y la variabilidad glucémica. Este valor no es válido en casos de episodios de hipoglucemia severa o hipoglucemias mantenidas. Los datos de J-Index definen un control glucémico ideal si $10 \leq J \leq 20$. (72)

1.7.1.6 AUC

El área bajo la curva (AUC: Area Under the Curve) es ampliamente utilizado para calcular la curva obtenida tras una ingesta alimentaria (periodo posprandial) o tras una sobrecarga oral de glucosa. Su valor a las dos horas tras la ingesta se correlaciona con el desarrollo de complicaciones diabéticas y cardiovasculares. (22,51)

1.7.1.7 MAGE

El valor MAGE (Mean Amplitude of Glycemic Excursions) mide la amplitud de las excursiones de la glucosa intradía. Calcula la diferencia entre los picos y nadires de la glucosa. Las fluctuaciones que engloba son aquellas que exceden el valor de la desviación estándar, por lo que no es sensible a las pequeñas fluctuaciones. En casos de individuos con desviaciones estándar altas pueden tener niveles de MAGE más bajos. (69,70,73)

1.7.1.8 MAG

El cálculo de MAG (Mean Absolute Glucose) se obtiene a raíz de la suma de las diferencias entre valores de glucosa sucesivos y dividido entre número total de horas de medición. Permite darle más protagonismo a la variabilidad glucémica y no tanto a la media de glucosa. (22,70)

1.7.1.9 MG

El valor de MG (Mean Glucose) es obtenido al calcular la media de glucosa entre los valores conseguidos. Un valor bajo de MG y de SD favorece la disminución en el desarrollo de complicaciones diabéticas. (20,74)

1.7.1.10 MODD

El parámetro MODD (Mean of Daily Differences) define la media de las diferencias interdía. Este valor muestra la diferencia entre los valores de glucosa medidos en el mismo momento, pero en días consecutivos. Va a estar influenciada por cambios en la alimentación, el ejercicio físico y la toma de medicamentos. (22,70)

1.7.1.11 LI

El índice de labilidad (LI: Lability index) se calcula a través de la suma de todos los cuadrados de las diferencias de los valores de glucosa consecutivos y divididos por el intervalo de tiempo entre mediciones. El valor de LI permite clasificar de 0 a 10 la labilidad glucémica, siendo 0 una estabilidad glucémica absoluta y 10 una labilidad máxima. (70,71)

1.7.1.12 CONGA

El índice CONGA (Continuous Overlapping Net Glycemic Action) se define como la desviación estándar de la suma de las diferencias entre una observación en un momento determinado y una observación realizada “n” horas antes, donde “n” es especificada por el clínico o investigador. Esta medida permite integrar la duración y las excursiones de la glucemia. En función del número de horas de “n”, se define CONGA como CONGA-1, CONGA-2, CONGA-4, etc, en función de la “n” escogida. (22,70)

1.7.1.13 GRADE

La ecuación de riesgo glucémico (GRADE: Glycaemic Risk Assessment Diabetes Equation) valora el riesgo glucémico a partir de los datos obtenidos mediante monitorización continua de glucosa. Calcula una puntuación de riesgo asociado al combinar periodos de riesgo de hipoglucemia y periodos de riesgo de hiperglucemia. Un valor de GRADE < 5 indicará periodos euglucémicos; pero un valor > 5 expresará periodos significativos de hipo y/o hiperglucemia. (70,75)

1.7.1.14 LBGI y HBGI

Los valores de LBGI (Low Blood Glucose Index) y HBGI (High Blood Glucose Index) son medidas empleadas para medir las tendencias de la glucosa y calcular el riesgo de desarrollo de hipo e hiperglucemia, respectivamente. Un LBGI elevado implica un mayor riesgo de hipoglucemias graves, leves o ambas; pero este valor ignora los episodios de hiperglucemia. Por el contrario, un HBGI alto implica mayor número de episodios de hiperglucemia, se correlaciona positivamente con el valor de HbA1c e ignora los picos de hipoglucemia. (75,76)

1.7.1.15 ADRR

La combinación de LBGI y HBGI permite obtener el valor ADRR (Average Daily Risk Range), en el cual se integran ambos valores para calcular el riesgo de presentar episodios de hipo e hiperglucemia en un individuo. (70,75)

1.7.2 Variabilidad glucémica en individuos sanos

Los datos de variabilidad glucémica en personas sanas son reducidos y constituyen un reto de estudio. Es conocido que la alteración en los valores glucémicos favorece la aparición de patologías y complicaciones a largo plazo, por lo que su evitación mejoraría la morbimortalidad de la población.

La determinación de las oscilaciones glucémicas en individuos sanos favorece la mejor comprensión del comportamiento de la glucosa en condiciones normales, y puede sentar las bases para conseguir un mejor control glucémico en pacientes con endocrinopatías y delimitar los rangos normales en individuos sin diabetes.

2 JUSTIFICACIÓN

El paso del tiempo condiciona el funcionamiento del organismo humano provocando una pérdida de adaptación al medio y una mayor predisposición a sufrir enfermedades. El envejecimiento puede conllevar deterioro de los sistemas metabólicos de los individuos. Sin embargo, el conocimiento sobre cuándo y cómo empieza esta alteración sigue siendo una cuestión importante por identificar.

Teniendo en cuenta el aumento en la esperanza de vida y la creciente incidencia de patologías metabólicas, es primordial conocer cómo afecta el envejecimiento a los procesos de regulación que ocurren en el organismo en condiciones de vida real y en poblaciones sin patologías que afecten dichos procesos.

La alteración del metabolismo glucémico es una de las principales áreas de investigación actuales. No obstante, el estudio de la evolución de los patrones de glucosa en individuos sin diabetes continúa siendo insuficiente.

Mantener unos niveles de glucosa en rangos normales favorece la conservación de la salud metabólica de las personas y enlentece la aparición de patologías asociadas. Sin embargo, es necesario conocer el comportamiento de la glucosa en población sin alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono para poder establecer rangos de normalidad. Además, conocer los valores de glucosa individuales puede permitir establecer relaciones de riesgo de desarrollo de patologías. Los factores de riesgo individuales, tales como edad, sexo, peso y/o estilos de vida influyen en la morbimortalidad a corto y largo plazo; definir los patrones de la glucosa en personas sanas puede ayudar a discernir cuáles de estos patrones tienen mayor predisposición a desarrollar patologías en un futuro. La definición de las características individuales permite actuar frente a estos factores de riesgo antes de la aparición de la enfermedad, dando gran importancia a la prevención.

Del mismo modo, la variabilidad glucémica en individuos sanos también ha sido poco estudiada hasta el momento. Conocer las fluctuaciones glucémicas en personas sin diabetes permite detallar más profundamente el funcionamiento de nuestro organismo y su relación con el estilo de vida, la alimentación y los fármacos empleados. Describir su evolución con el envejecimiento puede proporcionar información sobre la evolución de los procesos fisiológicos con el paso del tiempo.

El objetivo principal del presente trabajo es analizar la evolución de los parámetros de glucosa (valores en diferentes rangos y variabilidad glucémica) obtenidos mediante la MCG en una población adulta sin diabetes y su relación con variables clínicas.

Los datos de variabilidad glucémica y de valores de glucosa se obtuvieron mediante dos periodos de monitorización continua de glucosa separados 5 años entre sí, aportando gran cantidad de información, datos y parámetros de glucosa con los que analizar esta evolución.

Son pocos los estudios que analicen los perfiles de glucosa en población adulta sin diabetes y en condiciones de vida libre. Además, no existe un amplio conocimiento sobre los cambios que se producen en los valores de glucosa con el paso del tiempo.

El interés e importancia de este trabajo se ha podido demostrar al publicar parte de los resultados de este estudio en el artículo “Aging of glucose profiles in an adult population without diabetes”, publicado en la revista *Diabetes Research and Clinical Practice* en mayo de 2022. (77)

3 HIPÓTESIS

En una población adulta sin diabetes el envejecimiento tendrá un efecto en:

- El estado glucémico. Algunas personas pasarán de normoglucemia a prediabetes o diabetes.
- Parámetros antropométricos. Variables como peso, perímetro de cintura y cadera aumentarán con el paso de los años.
- Los perfiles de glucosa. Se producirán cambios en los valores de glucosa dentro del rango objetivo con un aumento de la hiperglucemia.
- Variabilidad glucémica. Se producirá un aumento de la magnitud de las oscilaciones de la glucosa.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Estudiar la evolución de los parámetros de glucosa en individuos sanos mediante monitorización continua de glucosa.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar las variables antropométricas y su evolución a los 5 años.
- Examinar las variables bioquímicas y su evolución a los 5 años.
- Determinar el porcentaje de tiempo que pasa la muestra por cada rango de glucosa definido en la primera monitorización y su evolución a los 5 años.
- Estudiar las diferencias por sexo en relación con el porcentaje de tiempo por rango de glucosa en la monitorización inicial y su evolución a los 5 años.
- Definir por grupos de edad el porcentaje de tiempo por rango de glucosa en la monitorización inicial y su evolución a los 5 años.
- Determinar los cambios de tiempo en rango en sujetos que mantienen la normogluceemia frente a los que empeoran el estado glucémico a los 5 años.
- Analizar la variabilidad glucémica en ambos periodos de monitorización y su evolución a los 5 años.

5 MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente trabajo es un estudio observacional de carácter transversal que está incluido en un proyecto más amplio denominado AEGIS (A Estrada Glycation and Inflammation Study), cuyo código de Clinical Trials es NCT01796184. Esta investigación abarca dos estudios distintos: el proyecto “Niveles de hemoglobina glicosilada y gap de glicación en relación con estilos de vida y las enfermedades prevalentes en la población general adulta”; y, en segundo lugar, el proyecto “Predicción del riesgo de Diabetes tipo 2 a partir de los datos obtenidos mediante monitorización continua de la glucosa. Estudio poblacional de seguimiento”.

5.1.1 Financiación

Estos proyectos han contado con la financiación del Instituto de Salud Carlos III a través de la Red Española de Prevención y Promoción de la Salud en Atención Primaria (RD12/0005/0007 y RD16/0007/0006), de la Red Española de Trastornos Adictivos (RD16/0017/0018) y también mediante la subvención para proyectos de Investigación en Salud (PI16/01395, PI13/02594 y PI11/02219). Asimismo, se ha contado también con la ayuda para la financiación de fondos FEDER (Fondo Europeo de Desarrollo Regional, “Una manera de hacer Europa”), subvención de la Xunta de Galicia (ED341D R2016/032), IX Ayuda SED (Sociedad Española de Diabetes) a Proyectos de Investigación Clínica en Diabetes dirigidos por Jóvenes Investigadores y parcialmente con fondos del Ministerio Español de Ciencia e Investigación (MTM2015-69068-REDT).

5.2 ÁMBITO

Este trabajo ha sido realizado en el municipio de A Estrada, provincia de Pontevedra (Galicia), en el noroeste de España. El número de habitantes mayores de edad en 2011 (año de inicio del estudio) era de 18.781. (78)

Este ayuntamiento es uno de los más extensos de Galicia puesto que tiene una superficie de 294 km², dividido en 51 parroquias, por lo que la población se caracteriza por vivir mayoritariamente en entornos rurales. Su estructura demográfica está marcada por una dinámica regresiva, donde se puede observar una tendencia al envejecimiento. (78,79)

El centro de Atención Primaria de referencia para el área de A Estrada es el Centro de Salud de A Estrada, lugar en donde se realizó la recogida de datos.

5.3 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Este estudio se ha llevado a cabo conforme los principios de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964 y ratificaciones posteriores (Tokio 1975, Venecia 1983, Hong Kong 1989, Somerset West 1996, Edimburgo 2000, Washington 2002, Tokio 2004, Seúl 2008 y Fortaleza 2013), el Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina, realizado en Oviedo en 1997, y posteriores actualizaciones; y las normas de la OMS con relación a estudios observacionales.

Este proyecto está compuesto por dos estudios realizados con los mismos participantes, pero separados 5 años entre sí. Su objetivo ha sido analizar los perfiles glucémicos obtenidos mediante monitorización continua de glucosa en una población normoglucémica (AEGIS-1) y su evolución tras 5 años (AEGIS-2). El proyecto se realizó tras la obtención de las autorizaciones pertinentes del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia: CEIC 2012/025, CEIC 2016/240 y CEIC 2018/393 (Anexos 1, 2 y 3). Los sujetos fueron informados de todos los procedimientos del estudio antes de su inclusión y realización, dando su autorización a través de la firma del consentimiento informado en cada periodo de monitorización (Anexos 4 y 5). También se les comunicó el derecho a abandonar el estudio en cualquier momento si así lo consideraban oportuno, de manera libre y sin menoscabo de la atención presente y futura. Las hojas de información entregadas a los participantes en ambos periodos de monitorización están recogidas en los Anexos 6 y 7.

La confidencialidad de los datos obtenidos e incluidos en el estudio se ha garantizado en todo momento según disposiciones de la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (15/1999, del 13 de diciembre, LOPD).

5.4 SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Este estudio está compuesto por dos subproyectos que permiten la comparación de resultados de los mismos sujetos en años diferentes. Asimismo, el primer estudio (AEGIS-1) se ejecutó entre noviembre de 2012 y marzo 2015, donde se recopilaban todos los datos necesarios y los resultados de la monitorización continua de glucosa, que más adelante en este trabajo se definirán. Posteriormente, 5 años después (AEGIS-2), se repitieron las monitorizaciones a los mismos sujetos a los que se les había realizado previamente y que habían sido clasificados como normoglucémicos.

5.4.1 Muestra AEGIS-1

La muestra ha sido elegida de manera aleatoria en la población de A Estrada. La fuente de datos usada para la selección de la muestra fue el Registro de Tarjeta Sanitaria, donde se engloba más del 95% de la población de A Estrada. La población total (≥ 18 años) presente en este registro ($n=18.474$) se estratificó en décadas de vida:

- 18-29 años
- 30-39 años
- 40-49 años
- 50-59 años
- 60-69 años
- 70-79 años
- ≥ 80 años

De manera aleatoria, un programa informático seleccionó una muestra con el mismo número de sujetos para cada grupo etario.

El total de pacientes idóneos para participar en el estudio fue de 3.500. De estos 3.500, no se pudo contactar con 876 individuos por razones técnicas, geográficas u operativas. El número total de sujetos contactados fue de 2.624, de los cuales solo 2.230 cumplen criterios de inclusión en el estudio.

Criterios de inclusión en el estudio:

- Ser capaz de comunicarse.
- Ser capaz de dar consentimiento informado.

Criterios de exclusión del estudio:

- Estar embarazada.
- Presencia de demencia, deterioro cognitivo, discapacidad intelectual, cáncer terminal o enfermedad cerebrovascular.
- Presencia de otras patologías incapacitantes.

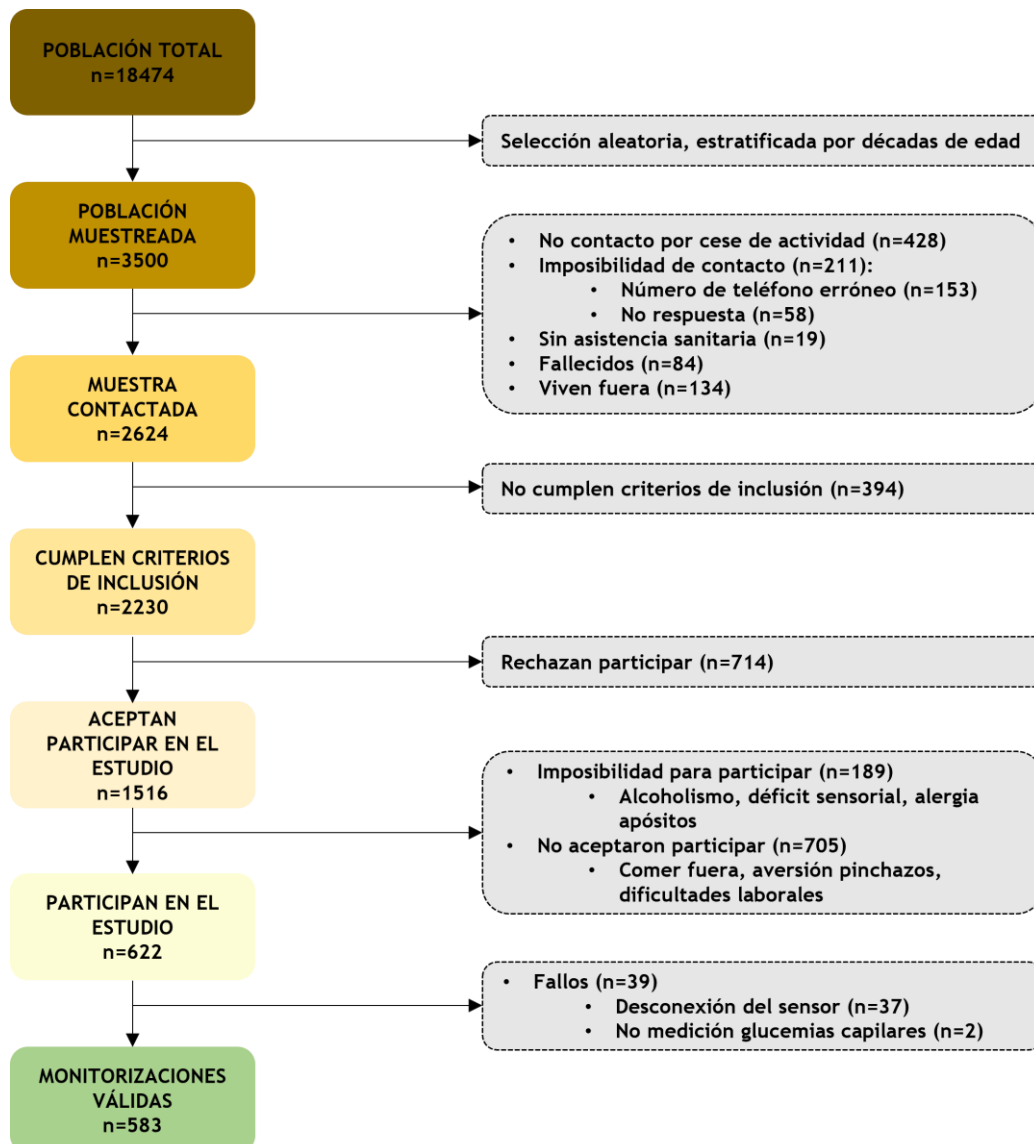


Figura 17. Diagrama de selección de la muestra AEGIS-1. [Elaboración propia]

De los 2.230 susceptibles de participar en el estudio, un 68% (n=1.516) aceptó participar, entre los cuales 678 eran hombres (45%) y 838 mujeres (55%). No hubo diferencias significativas con relación a edad o domicilio (rural o urbano) entre los sujetos que aceptaron y rechazaron participar. Los 1.516 sujetos fueron citados sucesivamente en el Centro de Salud

para ser entrevistados y evaluar su idoneidad para ser incluidos en el estudio (descartando sujetos con historial de alcoholismo, déficit sensorial, alergia a los apósitos, consumo dietético fuera de casa y otros). De los 1.516, 622 fueron elegidos para participar en el estudio y realizar la inserción del dispositivo de monitorización continua de glucosa intersticial. Finalmente, se obtuvieron 583 monitorizaciones válidas para el estudio.

En el anterior diagrama (Figura 17) se puede observar detalladamente el proceso de selección de la muestra de AEGIS-1.

5.4.2 Muestra AEGIS-2

En el segundo estudio se partió de los 583 sujetos con monitorizaciones válidas en AEGIS-1 para generar la muestra de AEGIS-2. De estos 583 participantes, 61 fueron excluidos por haber sido diagnosticados de diabetes mellitus durante el estudio AEGIS-1. De los 522 sujetos restantes 195 repitieron la monitorización, siendo un total de monitorizaciones válidas 170. De estos 170 participantes, 125 fueron considerados normoglucémicos en el estudio AEGIS-1 y 45 fueron clasificados con prediabetes en AEGIS-1.

La selección de la muestra en AEGIS-2 se puede ver detallada en la siguiente figura.

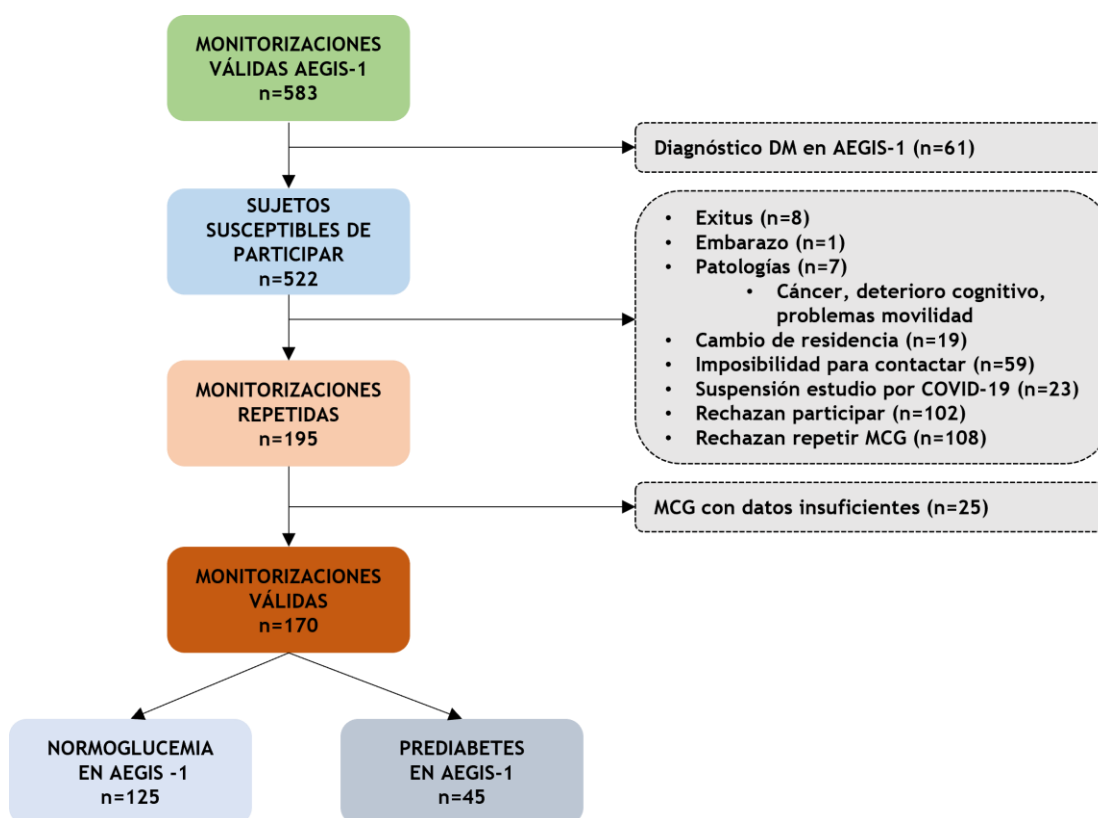


Figura 18. Diagrama de selección de la muestra AEGIS-2. [Elaboración propia]. DM: Diabetes Mellitus. MCG: Monitorización Continua de Glucosa.

5.5 PROTOCOLO DEL ESTUDIO

5.5.1 AEGIS-1

La captación de la muestra se realizó mediante contacto por correo ordinario o coincidiendo con una consulta programada (externa al estudio) en su médico de familia del centro de salud de A Estrada (Anexo 8). La fuente de datos fue el Registro de Tarjeta Sanitaria, donde se acredita el acceso al Servicio de Salud de la población, en el ámbito de la Atención Primaria. Antes de iniciar el estudio se revisaron los criterios de inclusión/exclusión y se explicaron los procedimientos a realizar y el objetivo del estudio a los sujetos.

Tras el primer contacto, en los 15 días posteriores, se realizó una llamada telefónica a cada sujeto para confirmar o descartar su participación en el estudio y concertar una cita en el centro de salud de A Estrada si estuviese interesado.

La primera visita constó de una consulta y exploración realizada por un profesional sanitario entrenado (enfermero investigador). En esta cita (Figura 19), previa explicación e información del objetivo del estudio, las pruebas y procedimientos a realizar y resolver las dudas que pudieran surgir al sujeto, se obtuvo la firma del consentimiento informado. (Anexo 4) Tras esta firma, se elaboró una anamnesis del sujeto, recopilando información sobre antecedentes personales, filiación y enfermedades y tratamiento actuales. Después de completar la historia clínica del individuo, se procedió a realizar una venopunción con el objetivo de obtener muestras sanguíneas para la determinación de parámetros analíticos que definiesen mejor la muestra. Posteriormente, se realizó una determinación de datos antropométricos, tales como talla, peso y perímetro abdominal; así como pruebas ambulatorias complementarias a estos datos (electrocardiograma, índice tobillo-brazo y toma de tensión arterial). Asimismo, se cumplimentaron cuestionarios de actividad física, consumo de tabaco y alcohol, para aportar datos de estilo de vida del sujeto.

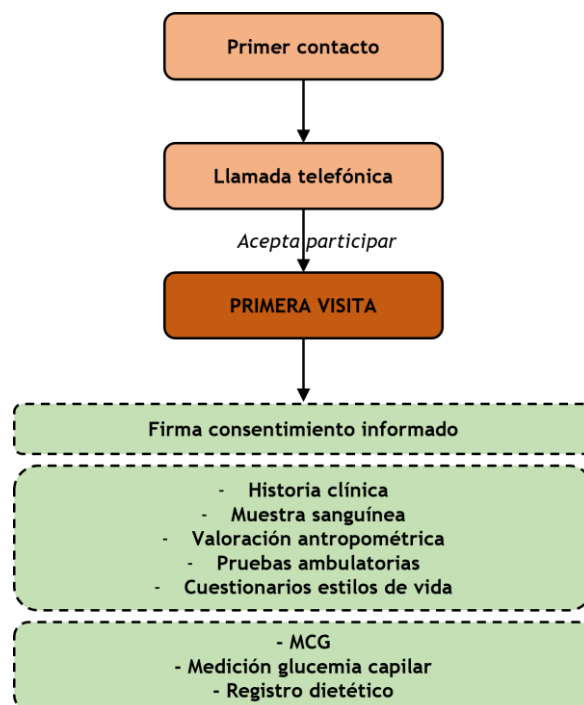


Figura 19. Contacto con el sujeto y primera visita. [Elaboración propia].
MCG: Monitorización Continua de Glucosa

Posteriormente a la recogida de datos, se seleccionaron los participantes que cumplieren los requisitos y criterios establecidos, y que hubiesen dado su consentimiento de participación. A estos sujetos se les insertó un dispositivo de monitorización continua de glucosa intersticial retrospectivo, el cual fue retirado a los 7 días de su colocación. A los participantes se les explicó detalladamente el funcionamiento y cuidados de la monitorización continua de glucosa.

Durante el tiempo de monitorización, los sujetos realizaron glucemias capilares para la calibración del sensor de monitorización y anotaron su consumo dietético y ejercicio físico durante el periodo de monitorización en un hoja de registro. (Anexo 9)

5.5.1.1 Elaboración de historia clínica

La anamnesis realizada a los sujetos del estudio se centró en los siguientes datos:

- Sexo
- Edad
- Vías de contacto (número de teléfono, email, dirección postal)
- Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular
- Antecedentes médicos personales
- Tratamientos farmacológicos

5.5.1.2 Extracción de muestra sanguínea

La extracción de sangre se realizó con el objetivo de realizar la determinación de los siguientes parámetros:

- Glucosa
- Hemoglobina glicosilada
- Fructosamina
- Colesterol total (CT)
- Lipoproteínas de alta densidad (HDL)
- Lipoproteínas de baja densidad (LDL)
- Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)
- Triglicéridos
- Hemoglobina
- Albúmina

El sistema ADVIA 2400 (Siemens Healthcare Diagnostics, Barcelona) permitió realizar las determinaciones de glucosa en plasma a través de su método enzimático de la glucosa oxidasa. La HbA1c se determinó a través de la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) empleando un analizador Menarini HA-8140 (Menarini diagnostics, Barcelona, España). Los valores de HbA1c analizados fueron convertidos de los valores de referencia de la Japanese Diabetes Society/Japanese Society for Clinical Chemistry (JDS/JSCC) a los valores de referencia de National Glycohemoglobin Standardization Program/Diabetes Control and Complications Trial (NGSP/DCCT), a través de la siguiente ecuación: (80)

$$\text{HbA1c}_{\text{NGSP}} = 0,985 \text{ HbA1c}_{\text{JDS/JSCC}} + 0,46\%$$

5.5.1.3 Valoración antropométrica

Las mediciones antropométricas fueron realizadas por la misma persona (entrenada en las técnicas de medición) para evitar cometer errores en la determinación.

- Peso corporal: la determinación se realizó a primera hora de la mañana, con los sujetos con ropa ligera y descalzos. La báscula empleada fue una báscula romana con una precisión de 0,1 kg y un rango de 1-150kg.
- Talla: para realizar la determinación de estatura del sujeto se empleó un tallímetro o estadiómetro de 1 mm de precisión. El individuo se colocó en bipedestación, con la espalda en contacto con el tallímetro. El brazo móvil del tallímetro se colocó en la parte superior de la cabeza, con esta colocada de manera que el plano horizontal pase por el punto más alto del conducto auditivo externo y la parte inferior de la órbita ocular (Plano de Frankfort). La medición de la altura se realizó con el sujeto mirando al frente, con pies descalzos, paralelos y los tobillos juntos. En el momento de lectura el individuo debía realizar una inspiración profunda para compensar el acortamiento de los discos intervertebrales.
- Índice de Masa Corporal: una vez medidos el peso y la talla del sujeto se calculó el IMC a través de esta ecuación:

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m)}$$

- Perímetro de la cintura: se midió la circunferencia en el nivel medio entre los márgenes costales inferiores y las crestas ilíacas. La medición se realizó con una cinta métrica (en centímetros) no elástica, con una precisión de 1mm. El sujeto debía estar en bipedestación, con el abdomen relajado, los brazos colgando a su costado y los pies juntos. La lectura se realizó al finalizar una respiración normal, antes de la siguiente inspiración.

5.5.1.4 Monitorización continua de glucosa intersticial retrospectiva

Se utilizó un sistema de monitorización continua de glucosa intersticial retrospectivo, que constaba de dos componentes:

- Sensor Enlite de Medtronic: sensor que está en contacto con el líquido intersticial de sujeto y que realiza la monitorización de la glucemia. Este sensor mide los niveles de glucosa intersticial del tejido subcutáneo de manera continua, grabando los niveles cada 5 minutos, con un rango entre 40 y 400 mg/dl (2,2 – 22,2 mmol/L)
- iPro 2 de Medtronic: dispositivo que recopila y almacena los datos del sensor de glucosa intersticial. Al ser retrospectivo, la recopilación y almacenaje lo realiza de manera ciega para realizar un análisis posterior a la retirada del sensor.

La reacción de la glucosa intersticial con la enzima glucosa-oxidasa del sensor genera una reacción, que a su vez produce un potencial eléctrico que es medido y almacenado en el iPro 2. Posteriormente se analizarán los datos almacenados durante todo el tiempo de monitorización.

El sensor se ha de instalar en el tejido subcutáneo de la zona abdominal (Figura 20), evitando las zonas próximas al ombligo, los pliegues, cicatrices o estrías de la piel, zonas donde la ropa pueda apretar o rozar y áreas donde el cuerpo se doble. Cuando se inserte el sensor la piel debe estar limpia y seca.

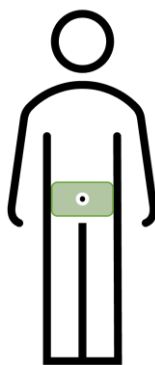


Figura 20. Zonas de punción del sensor. [Elaboración propia]

Cuando el sensor se ha instalado en el tejido subcutáneo del sujeto, se realiza la conexión del iPro 2 con el sensor. Para conectarlo se debe encajar el dispositivo iPro 2 con el sensor. (Figura 21)

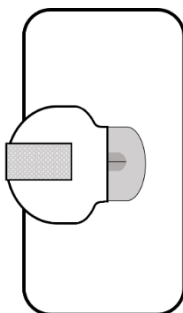


Figura 21. Conexión iPro2 con sensor Enlite. [Elaboración propia]

Una vez realizada la conexión del iPro 2 con el sensor Enlite parpadeará una luz verde, lo que significa que la conexión es correcta y se ha iniciado la medición.

5.5.1.4.1 Calibración del sensor

Durante el tiempo que duró la monitorización los sujetos realizaron mediciones de glucemia capilar para la calibración correcta del sensor.

- Primer día: el sujeto realizó 3 mediciones de glucemia capilar (a la hora de haber insertado el sensor, a las 3 horas tras la inserción y a la medianoche).
- Los demás días de monitorización: todos los individuos que participaron en el estudio registraron los valores de glucemia capilar antes de las comidas principales del día (desayuno, comida y cena).

Las mediciones de glucemia capilar se realizaron con el mismo medidor. El glucómetro empleado fue el OneTouch Verio Pro de Lifescan (Johnson & Johnson Company). Todos los participantes fueron instruidos en el uso correcto del dispositivo, pudieron observar una demostración de glucemia capilar y se les explicó con detenimiento el momento óptimo para realizar la medición.

La colocación del dispositivo lo realizó el enfermero investigador el primer día de monitorización, con el sujeto en ayunas desde la medianoche previa.

Una vez entendidas las explicaciones de monitorización y de realización de glucemias capilares, se les entregó a los sujetos el Cuaderno de Monitorización de Glucosa Intersticial donde anotar las glucemias capilares medidas y realizar un registro dietético. (Anexo 9)

5.5.1.4.2 Retirada del dispositivo, descarga y calibración de datos

Después de transcurridos 7 días desde la inserción del dispositivo de monitorización, los sujetos regresaron a la consulta para la retirada del sensor y recoger el Cuaderno de Monitorización de Glucosa Intersticial.

La retirada del dispositivo se realizó con el sujeto en ayunas desde la medianoche previa y tras la extracción de muestras sanguíneas para la determinación de glucosa en ayunas y HbA1c.

Los datos almacenados por el dispositivo se descargaron a un software mediante una conexión USB. En este software se introdujeron manualmente los datos de las glucemias capilares realizadas por los sujetos para la calibración de los datos de monitorización.

Los datos del primer día de monitorización y de cualquier otro día que sumase más de 2 horas sin datos glucémicos, fueron descartados. Los sujetos con menos de dos días completos de monitorización no fueron incluidos en este estudio.

Tras la calibración de los datos, el software empleado Care-link iPro generó informes de monitorización con los valores glucémicos de cada sujeto. La información plasmada en este informe incluye datos diarios tales como: número de valores del sensor, máximo y mínimo valor glucémico, desviación estándar, diferencia media absoluta, número de excursiones totales, número de excursiones altas y bajas, área bajo la curva... Asimismo, el informe incluye un promedio de los datos diarios y una representación gráfica de cada curva diaria y la curva del promedio de la monitorización.

5.5.1.5 Registro dietético

Durante un periodo de 6 días, coincidentes con la monitorización continua de glucosa intersticial, los sujetos debían anotar también su ingesta dietética, especificando tanto las comidas como las bebidas consumidas durante este periodo de tiempo. El registro constaba de:

- Cantidades de alimentos y bebidas consumidas.
- Modo de elaboración de las comidas: ingredientes, cocción, salsas usadas y marcas de los productos si hiciese falta especificar.
- Hora de las comidas realizadas.

Todos los participantes fueron informados de que no realizasen ninguna modificación en su dieta habitual o actividad física, permitiendo así realizar el estudio mediante unas condiciones de vida libres, sin restricciones dietéticas ni condicionantes.

El día de la retirada del dispositivo de monitorización glucémica y de entrega del registro dietético, se realizó una comprobación conforme estaba correctamente cubierto este mismo. Además, se pudieron completar los datos dietéticos que estuviesen anotados de manera incompleta. Para su correcta cumplimentación el día de la recogida, se empleó un método visual para medir las cantidades de alimentos consumidas (a través de un libro con fotografías de alimentos y platos servidos, con diferentes cantidades), mediante el cual los sujetos podían identificar la cantidad ingerida del alimento en cuestión.

Para el análisis del consumo dietético de los sujetos se empleó el programa informático Dietowin 7.1, mediante el cual se realizó la transformación de alimentos en nutrientes. Este programa fue lanzado al mercado español en 1991, siendo actualizado en varias ocasiones para adaptarse a los nuevos requerimientos informáticos y de sus usuarios.

5.5.2 AEGIS-2

Tras la realización del primer proyecto, AEGIS-1, se realizó un nuevo estudio observacional 5 años después (AEGIS-2), con el objetivo de repetir la monitorización continua de glucosa intersticial en los individuos monitorizados en AEGIS-1 y considerados en ese proyecto como normoglucémicos. De esta manera, se buscaba la comparación de los perfiles glucémicos y el estudio de si existían o no cambios tras el paso de 5 años. (Figura 22)

La población estudiada fueron los sujetos considerados como normoglucémicos en AEGIS-1 y que completaron la monitorización continua de glucosa intersticial en este primer proyecto.

Los criterios seguidos para la clasificación de los sujetos como normoglucémicos fueron los valores glucémicos definidos por la Asociación Americana de Diabetes (20), en sus estándares de cuidado, para el diagnóstico de normoglucemia. Se debían cumplir ambos criterios, puesto que la alteración de uno de ellos es criterio diagnóstico de prediabetes. Estos valores son:

- Glucosa plasmática en ayunas < 100 mg/dl
- HbA1c < 5,7 %

Al igual que en AEGIS-1, en AEGIS-2 los participantes que cumplían los criterios de inclusión y aceptaron participar en este proyecto fueron citados para explicar los procedimientos a realizar, el objetivo del estudio, resolución de dudas y firmar el consentimiento informado. (Anexo 5) Posteriormente, se volvió a entrevistar al sujeto, actualizando su anamnesis, se realizó la determinación de valores antropométricos (talla, peso, IMC, perímetro cintura y cadera) y se extrajeron muestras sanguíneas para la determinación de los mismos parámetros analíticos que en AEGIS-1. Asimismo, se volvieron a cubrir los cuestionarios de actividad física, consumo de tabaco y consumo de alcohol. Todos los procedimientos fueron realizados en las mismas condiciones y con los mismos sistemas que en el estudio AEGIS-1.

A cada participante se le colocó el mismo sistema de monitorización continua de glucosa intersticial retrospectivo que se empleó en AEGIS-1 y se empleó el mismo glucómetro para la calibración de los datos. Por lo tanto, se colocaron los sensores Enlite de Medtronic con el sistema iPro2 de manera subcutánea en el abdomen del sujeto y se comprobó su correcta conexión. Asimismo, se emplearon los glucómetros OneTouch Verio Pro de Lifescan (al igual que en AEGIS-1) para la calibración del dispositivo de monitorización continua. Los sujetos debían realizar 3 mediciones glucémicas capilares al día (antes de cada comida principal) y anotarlas para que, cuando se realizase el estudio de los datos de monitorización, se pudiesen calibrar con ellas.

La explicación de uso y mantenimiento, tanto del sistema de monitorización continuo de glucosa, como del glucómetro, fue dada a todos los participantes de igual manera que en el proyecto AEGIS-1.

Al séptimo día de monitorización, los participantes acudieron a la consulta del estudio para retirar el dispositivo y entregar el Cuaderno de Monitorización de Glucosa Intersticial y el registro dietético. El registro dietético fue explicado y realizado por los sujetos de la misma manera que se realizó en AEGIS-1. (Anexo 9)

Tras la retirada del dispositivo de monitorización continua, los datos fueron descargados y almacenados para su posterior análisis. De igual manera que en la monitorización inicial, los datos del primer día de monitorización y de cualquier día que sumase más de 2 horas sin datos

glucémicos, fueron descartados. Asimismo, los sujetos con menos de 2 días completos de monitorización fueron retirados del estudio.

El software empleado para la generación de informes de monitorización fue el Care-link iPro, el mismo que se empleó en la primera monitorización.

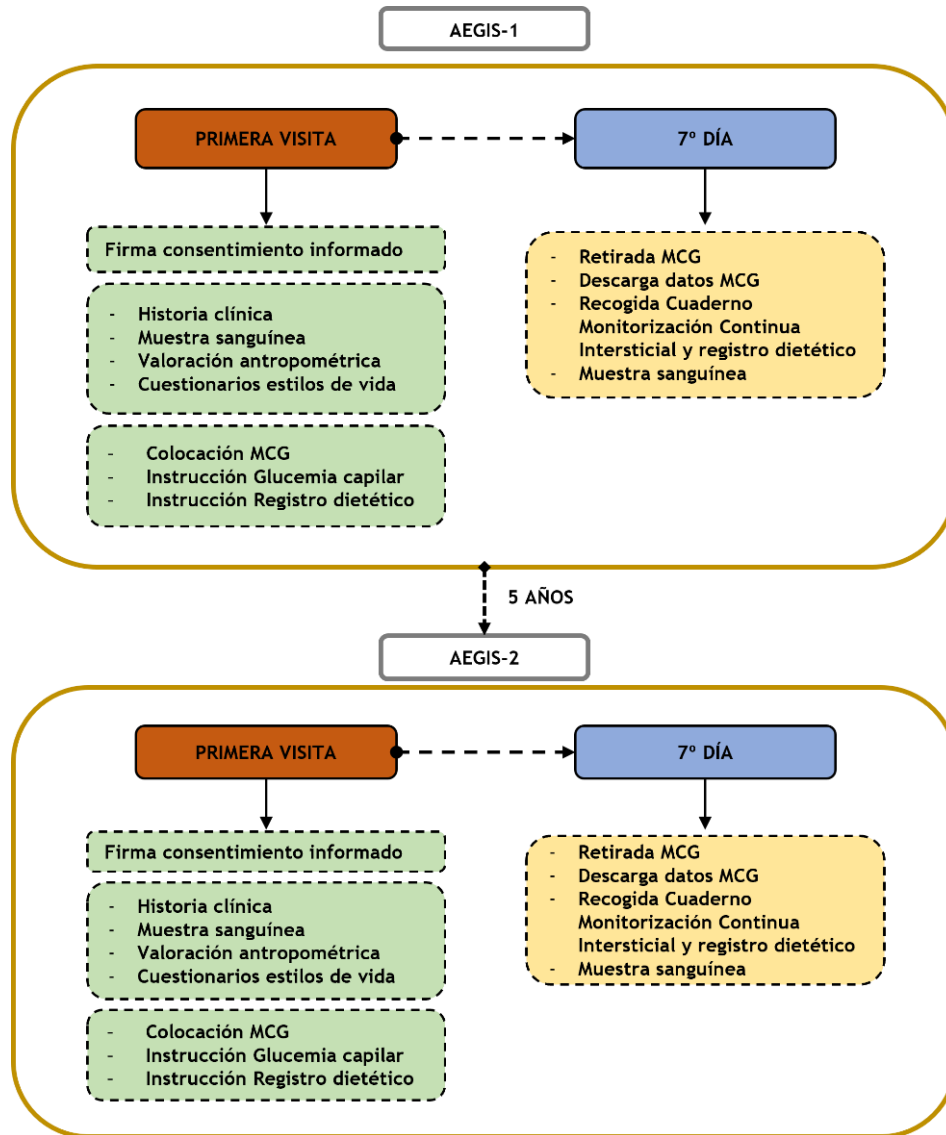


Figura 22. Etapas de ambos estudios. [Elaboración propia]. MCG: Monitorización Continua de Glucosa

5.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas fueron expresadas mediante medias \pm desviación estándar, o con rangos intercuartílicos, dependiendo de la distribución de la variable.

La medición del tiempo dentro de un rango de glucosa, definido como los valores de glucosa dentro de un nivel determinado, se calculó mediante el número de lecturas de monitorización continua de glucosa que estaban dentro de un rango concreto dividido por el total de las lecturas realizadas a través de la monitorización continua de glucosa. El valor obtenido se representó mediante porcentaje.

Se emplearon coeficientes de asimetría y curtosis para la estimación de la normalidad, salvo en variables con menos de 25 datos, en cuyo caso se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk. Para el estudio de correlación se usaron los tests de Student o de Spearman en función de la normalidad de las distribuciones. Para el análisis de las variables se utilizó el software IBM ® SPSS ® Statistics Versión 25 y el software estadístico R.

Para verificar las diferencias entre grupos se ha utilizado el análisis de la varianza (ANOVA) y el test de Kruskal-Wallis como test no paramétrico.

Los resultados de los índices de variabilidad glucémica se expresaron en forma de medianas y rango intercuartílico. Se empleó el test U de Mann Whitney para muestras apareadas para evaluar las diferencias entre el momento basal y el final del seguimiento. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas para valores de p menores a 0,05. Para evitar el problema de comparaciones múltiples, se corrigieron los p valores previamente mediante Bonferroni.

Para determinar qué grupos de edad mostraron un mayor grado de diferencia entre el período basal y el fin de seguimiento se utilizó un modelo de regresión aditivo generalizado (GAM) mixto. En este modelo, se estimó el posible efecto no lineal de la edad utilizando splines penalizados. Los índices con una distribución no gaussiana se transformaron mediante una transformación Box-Cox para el buen ajuste de los modelos GAM. Se realizaron los siguientes análisis utilizando los paquetes de datos de R mgcv y gglot2, ambos disponibles en el software estadístico R. (81-83)

La veracidad de los datos, precisada mediante la diferencia media absoluta (MARD) expresada en porcentaje, el número de calibraciones válidas y el coeficiente de correlación se obtuvieron mediante el software Carelink iPro Medtronic Inc.

5.6.1 Variables analizadas

Las variables analizadas en el presente trabajo han sido las siguientes:

- Edad.
- Sexo.
- IMC.
- Perímetro de cintura.
- Perímetro de cadera.
- Estado glucémico (normoglucemia, prediabetes, diabetes).
- HbA1c.
- MARD.
- Tiempo de monitorización.
- Glucosa plasmática en ayunas.
- Glucometrías:
 - Glucosa media.
 - Tiempo en rango < 70 mg/dl.
 - Tiempo en rango 70 – 99 mg/dl.
 - Tiempo en rango > 100 mg/dl.
 - Tiempo en rango 100 – 139 mg/dl.
 - Tiempo en rango > 120 mg/dl.
 - Tiempo en rango > 140 mg/dl.
 - Tiempo en rango 70 – 140 mg/dl.
 - Tiempo en rango 140 – 180 mg/dl.
 - Tiempo en rango > 180mg/dl.

- Variabilidad glucémica:
 - %Hiperglucemia.
 - %Hipoglucemia.
 - ADRR.
 - AUC.
 - CONGA.
 - Coeficiente de variación.
 - Desviación estándar.
 - HBGI.
 - IQR.
 - J-index.
 - LBGI.
 - LI.
 - M.
 - Madj.
 - MAG.
 - MAGE.
 - MODD.

5.7 PUBLICACIÓN DE LOS DATOS

La presente tesis doctoral está presentada mediante el formato de tesis monográfica con reproducción de publicaciones. Esto implica que una parte de los resultados incluidos en esta tesis han sido también incorporados en una publicación científica realizada durante la etapa de la tesis y cuya coautoría coincide con la autoría de esta tesis. En el capítulo de resultados (apartados 6.1 y 6.2) de esta tesis doctoral se incluyen datos presentados en el artículo: “Aging of glucose profiles in an adult population without diabetes”, publicado en 2022 en la revista *Diabetes Research and Clinical Practice*, con un índice de impacto JCR de 8.18 en 2021 y una posición Q1 en la categoría de Endocrinología y Metabolismo (ISSN de la revista: 0168-8227). Dicho artículo ha sido publicado en formato “OpenAccess” y cuya versión publicada está incluida en el Anexo 10.

La autora de esta tesis ha contribuido en la autoría de la publicación anteriormente señalada mediante la concepción del artículo y revisión de la literatura científica referenciada, en el análisis de datos y escritura del manuscrito.

5.8 CONFLICTO DE INTERESES

La autora de esta tesis declara no tener conflictos de interés que puedan alterar y/o influenciar los resultados obtenidos en este trabajo.

6 RESULTADOS¹

¹Parte de los resultados expresados en este capítulo (apartados 6.1 y 6.2) han sido publicados previamente en el artículo: Pazos-Couselo M^{a,b,c}, Portos-Regueiro C^a, González-Rodríguez M^a, García-Lopez JM^{b,d}, Alonso-Sampredro M^{c,f}, Rodríguez-González R^{a,b,e}, Fernández-Merino C^{c,g}, Gude F^{b,c,f}. Aging of glucose profiles in an adult population without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;188:109929.

<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109929> ISSN: 0168-8227

^a Facultad de Enfermería, Universidad Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

^b Departamento de Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

^c Research Methods (RESMET), Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, España

^d Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

^e Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, España

^f Hospital Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

^g Centro de salud de Atención Primaria de A Estrada, A Estrada, España

6.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA Y MONITORIZACIÓN

La muestra final del estudio estuvo compuesta por 125 individuos, mayores de edad, clasificados como normoglucémicos en el proyecto AEGIS-1 y que, tras 5 años, aceptaron completar el protocolo y monitorización de AEGIS-2. La edad media de la muestra \pm desviación estándar en la primera monitorización (AEGIS-1) fue de $43,1 \pm 12,4$ años.

Se puede observar una mayor participación de los sujetos con edades en décadas centrales de la vida, mayoritariamente entre 40 y 49 años. (Tabla 3)

Tabla 3. Estratificación de la muestra por grupos de edad. [Elaboración propia]. Datos expresados en porcentaje (%).

	AEGIS-1
< 30 años	16,8% (n=21)
30-39 años	23,2% (n=29)
40-49 años	28,8% (n=36)
50-59 años	20% (n=25)
≥ 60 años	11,2% (n=14)
Total	n=125

De estos 125 individuos, el 68% lo conformaban mujeres (n=85), teniendo mayor presencia entre 40 y 49 años y disminuyendo la participación a medida que nos acercamos a los extremos de edad. Sin embargo, en los hombres, la mayor participación se obtuvo entre los 50 y 59 años, aun siendo muy similares los porcentajes de participación en los demás rangos etarios, salvo en los extremos (< 30 años y ≥ 60 años), tal y como está detallado en la tabla 4.

Tabla 4. Clasificación de los participantes por sexo y grupo de edad. [Elaboración propia]. Datos expresados en porcentaje (%).

	MUJERES	HOMBRES
< 30 años	18,8% (n=16)	12,5% (n=5)
30-39 años	22,3% (n=19)	25% (n=10)
40-49 años	31,8% (n=27)	22,5% (n=9)
50-59 años	16,5% (n=14)	27,5% (n=11)
≥ 60 años	10,6% (n=9)	12,5% (n=5)
Total (n=125)	n=85	n=40

La duración media de la monitorización continua de glucosa en ambos periodos de monitorización fue de 129,0 horas (128,2-130,1) al inicio (AEGIS-1) y de 142,6 horas (113,0-152,8) a los 5 años (AEGIS-2). Un total del 1,2% de los datos de monitorización fueron descartados por pérdida de información de más de dos horas en un día (0,5% en AEGIS-1 y 0,5% en AEGIS-2). El número de días de monitorización completados por los participantes están desglosados en la siguiente tabla. (Tabla 5)

Tabla 5. Porcentaje de días completados de monitorización en ambos periodos. [Elaboración propia]. Datos expresados en porcentaje (%)

	AEGIS-1	AEGIS-2
≥ 6 días	6%	50%
≥ 5 días	86%	25%
≥ 4 días	6%	11%
≥ 3 días	1%	10%
≥ 2 días	1%	4%

El tiempo de monitorización fue mayor en la monitorización a los 5 años que en la inicial. El porcentaje de participantes que completaron 6 días o más fue destacablemente mayor en AEGIS-2.

La precisión global de las monitorizaciones fue calculada mediante el MARD (Mean Absolute Relative Difference), que define la diferencia entre las mediciones de glucosa capilar e intersticiales. (23,69)

En el primer periodo de monitorización realizado (AEGIS-1) se obtuvo un MARD de $7,4 \pm 3,0$ % y en el segundo periodo de monitorización (AEGIS-2) el MARD fue de $6,3 \pm 2,7$ %, con una diferencia significativa entre ambas monitorizaciones de $p = 0,006$.

6.1.1 Variables antropométricas

Se calculó el índice de masa corporal de los participantes en cada monitorización mediante la siguiente ecuación:

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2 \text{ (cm)}$$

Tabla 6. Índice de Masa Corporal (kg/m²) en función de grupos de edad y periodo de monitorización. [Elaboración propia]. Datos expresados en media \pm desviación estándar e intervalo de confianza (IC). Diferencia significativa si $p < 0,05$. n/s: no significativo.

	AEGIS-1	AEGIS-2	Diferencia media (IC 95%)	p
Total	26,9 \pm 4,7	27,2 \pm 5,5	0,36 (-0,14 - 0,87)	0,004
< 30 años	24,9 \pm 5,3	25,9 \pm 4,9	0,9 (-2,2 - 0,32)	0,04
30-39 años	25,6 \pm 4,5	26,2 \pm 5,0	0,6 (-1,4 - 0,9)	0,03
40-49 años	27,0 \pm 4,3	27,7 \pm 5,1	0,6 (-1,3 - 0,07)	n/s
50-59 años	28,8 \pm 3,8	29,0 \pm 4,0	0,2 (-1,13 - 0,7)	n/s
≥ 60 años	28,5 \pm 5,2	28,6 \pm 4,9	0,09 (-0,9 - -0,8)	n/s

El IMC medio de la muestra en el primer periodo de monitorización (AEGIS-1) fue de $26,9 \pm 4,7$ kg/m². Tras 5 años, los participantes tuvieron un IMC medio significativamente mayor, de $27,2 \pm 5,5$ kg/m², en relación con la monitorización inicial. En la tabla 6 se pueden ver desglosados los IMC medios \pm desviación estándar clasificados por grupos de edad y periodo de monitorización. En todos los grupos de edad el IMC se ve incrementado. Sin embargo, solo es significativa la elevación en los menores de 30 años, en los sujetos entre 30 y 39 años y en el IMC global de la muestra.

El cálculo del IMC permite clasificar a los sujetos en normopeso ($18 - 24,9$ kg/m²), sobrepeso ($25 - 29,9$ kg/m²) y obesidad (≥ 30 kg/m²). En la siguiente tabla (Tabla 7) se puede observar como el porcentaje de sujetos clasificados como obesos aumenta en la segunda monitorización en relación con la primera.

Tabla 7. Estratificación de la muestra en ambas monitorizaciones en relación con la clasificación de su IMC en normopeso, sobrepeso y obesidad. [Elaboración propia]. Datos expresados en porcentaje (%).

	AEGIS-1 (n=125)	AEGIS-2 (n=123)
Normopeso	38,4% (n=48)	34,1% (n=42)
Sobrepeso	38,4% (n=48)	35,8% (n=44)
Obesidad	23,2% (n=29)	30,1% (n=37)

Además de realizar la medición de peso, altura y el cálculo del IMC, se midieron también los perímetros de cintura y cadera de todos los participantes en ambos periodos de monitorización. Tanto el perímetro de cintura (Tabla 8) como el perímetro de cadera (Tabla 9) se vieron incrementados a los 5 años de manera significativa en el total de participantes.

Si se divide la muestra entre los participantes que mantuvieron su estatus glucémico de normogluemia a los 5 años, el perímetro de cintura y de cadera se eleva con el paso del tiempo de manera significativa. En los sujetos que pasaron de normogluemia a prediabetes o diabetes en AEGIS-2, el perímetro de cintura y cadera también se incrementó significativamente tras 5 años. Si se comparan ambos perímetros entre los sujetos que mantuvieron su estatus glucémico frente a los que lo vieron empeorado, ambas medidas son mayores en los sujetos que desarrollaron prediabetes o diabetes en AEGIS-2.

Tabla 8. Variables antropométricas y evolución de estado glucémico: perímetro de cintura (cm). [Elaboración propia]. Datos expresados en media \pm desviación estándar e intervalo de confianza (IC). Diferencia significativa si $p < 0,05$. NG: normogluemia. PD/DM: prediabetes/diabetes.

	PERÍMETRO CINTURA			
	AEGIS-1	AEGIS-2	Diferencia media (IC 95%)	p
Total	86,7 \pm 12,9	90,6 \pm 13,8	3,88 (2,5-5,2)	$p < 0,001$
NG-NG	86,2 \pm 12,8	89,7 \pm 13,1	3,34 (1,8-4,8)	$p < 0,001$
NG-PD/DM	89,0 \pm 13,6	95,7 \pm 16,3	6,70 (3,4-10,7)	$p = 0,001$

Tabla 9. Variables antropométricas y evolución de estado glucémico: perímetro de cadera (cm). [Elaboración propia]. Datos expresados en media \pm desviación estándar e intervalo de confianza (IC). Diferencia significativa si $p < 0,05$. NG: normogluemia. PD/DM: prediabetes/diabetes

	PERÍMETRO CADERA			
	AEGIS-1	AEGIS-2	Diferencia media (IC 95%)	p
TOTAL	99,7 \pm 10,8	105,4 \pm 10,3	5,67 (4,38-6,96)	$p < 0,001$
NG-NG	99,5 \pm 10,8	104,9 \pm 9,80	5,40 (4,01-6,80)	$p < 0,001$
NG-PD/DM	100,0 \pm 11,2	107,0 \pm 12,1	7,02 (3,60-10,3)	$p = 0,001$

6.1.2 Estatus glucémico

Los 125 sujetos que participaron en ambos periodos de monitorización fueron clasificados como normogluémicos en AEGIS-1. De los 125 sujetos, 106 individuos (84,8%) mantuvieron el estado de normogluemia en AEGIS-2, 18 personas (14,4%) pasaron a ser clasificados con prediabetes y 1 participante (0,8%) fue diagnosticado de diabetes. De los sujetos que empeoraron su estatus glucémico (tanto a prediabetes como diabetes), 14 eran mujeres y 5

hombres. Dichas mujeres tenían una media de edad de $49,4 \pm 13,1$ años y un IMC de $27,1 \pm 4,6$ kg/m² en la primera monitorización (AEGIS-1). Con relación a los hombres que empeoraron su estado glucémico, su edad media fue de $52,2 \pm 12,4$ años y su IMC de $30,6 \pm 7,4$ kg/m², también en AEGIS-1.

En la siguiente tabla (Tabla 10) se puede ver el desglose de la evolución del estado glucémico según grupos de edad, observándose que los grupos de 40 - 49 años y de 50 - 59 años son los que más empeoran su estatus glucémico. Esto concuerda con las edades medias de los participantes cuyo estado empeoró tras 5 años, concretadas anteriormente.

Tabla 10. Evolución del estatus glucémico tras 5 años. [Elaboración propia]. Datos expresados en porcentaje (%). NG: normogluceemia. PD/DM: prediabetes/diabetes

	NG-NG	NG-PD/DM
< 30 años	18,9% (n=20)	5,3% (n=1)
30-39 años	25,5% (n=27)	10,5% (n=2)
40-49 años	27,3% (n=29)	36,8% (n=7)
50-59 años	18,9% (n=20)	26,3% (n=5)
≥ 60 años	9,4% (n=10)	21,1% (n=4)
Total (n=125)	n=106	n=19

Durante ambas monitorizaciones se realizaron determinaciones de HbA1c y glucosa plasmática en ayunas para la clasificación de sujetos en normogluceemia, prediabetes y diabetes. Ambas determinaciones se elevaron tras 5 años, siendo solo significativo el aumento de HbA1c, tal y como se expresa en la tabla 11. La HbA1c y la glucosa plasmática en ayunas, aun teniendo datos de pacientes con prediabetes y diabetes en AEGIS-2, siguen estando en rango de normogluceemia a pesar de su aumento.

Tabla 11. Evolución de las variables bioquímicas [Hemoglobina glicosilada (HbA1c) y glucosa plasmática en ayunas (GPA)] en ambas monitorizaciones. [Elaboración propia]. Datos expresados en media ± desviación estándar e intervalo de confianza (IC). Diferencia significativa si $p < 0,05$. n/s: no significativo.

	AEGIS-1	AEGIS-2	Diferencia media (IC 95%)	p
HbA1c (%)	$5,2 \pm 0,2$	$5,3 \pm 0,2$	0,08 (0,04-0,12)	<0,001
GPA (mg/dl)	$83,7 \pm 7,8$	$84,5 \pm 9,9$	0,81 (0,79-2,42)	n/s

Si se comparan las características basales de los participantes que no experimentaron cambios en su estado glucémico tras 5 años con los sujetos que evolucionaron a prediabetes o diabetes, tanto la edad como el valor de HbA1c tuvieron diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 12)

Tabla 12. Características bioquímicas y etarias según evolución del estado glucémico. [Elaboración propia]. Datos expresados en media ± desviación estándar. Diferencia significativa si $p < 0,05$. HbA1c: Hemoglobina Glicosilada.

	Sujetos cuyo estado glucémico se mantiene similar a 5 años antes (n=106)	Sujetos cuyo estado glucémico empeoró tras 5 años (n=19)	p
Edad (años)	$41,9 \pm 12,2$	$50,2 \pm 11,6$	0,005
HbA1c (%)	$5,2 \pm 0,2$	$5,4 \pm 0,1$	0,001

6.2 VALORES DE MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA

Los datos glucémicos obtenidos mediante monitorización continua de glucosa en ambos periodos de monitorización fueron comparados entre el periodo inicial (AEGIS-1) y tras 5 años (AEGIS-2). Los niveles de glucosa media en AEGIS-1 fueron de 103,7 mg/dl y el coeficiente de variación (CV) fue de 14,6 %. Tras 5 años, en AEGIS-2, la glucosa media obtenida fue de 106,77 mg/dl y el coeficiente de variación fue de 15,5 %.

Los valores de glucosa de ambas monitorizaciones fueron clasificados según rangos glucémicos, calculando el porcentaje de las mediciones de glucosa dentro de cada rango glucémico establecido. Los resultados están expresados mediante porcentajes en la tabla 13 según su media y rango intercuartílico.

Tabla 13. Porcentaje (%) de valores de glucosa durante monitorización continua de glucosa en diferentes rangos al inicio y a los 5 años. [Elaboración propia]. Datos expresados en porcentaje (%) según media y rango intercuartílico. Diferencia significativa si $p < 0,05$. n/s: no significativo.

	AEGIS-1	AEGIS-2	p
< 70 mg/dl	1,3 (0,0-1,6)	1,2 (0,0-0,4)	0,042
> 100 mg/dl	53,6 (36,6-71,8)	60,0 (44,2-75,3)	0,004
> 120 mg/dl	14,5 (5,8-18,9)	18,9 (6,2-26,9)	0,024
> 140 mg/dl	3,3 (0,3-4,3)	5,1 (0,3-6,8)	n/s
> 180 mg/dl	0,2 (0,0-0,0)	0,5 (0,0-0,0)	n/s
70-99 mg/dl	45,0 (28,1-61,1)	38,7 (23,0-54,8)	0,002
100-139 mg/dl	52,9 (38,2-68,7)	57,5 (44,5-72,5)	0,016
140-180 mg/dl	3,1 (0,2-4,3)	4,6 (0,3-6,2)	n/s

Según se puede observar en la tabla previa, el porcentaje de valores en hipoglucemia disminuye significativamente a los 5 años. También disminuye de manera significativa el rango de valores bajos de glucosa, entre 70 - 99 mg/dl, en detrimento del aumento de valores en rangos más altos, tales como 100 - 139 mg/dl. Naturalmente, al disminuir el porcentaje de valores <70 mg/dl, los rangos > 100 mg/dl y > 120 mg/dl se elevan, teniendo un mayor número de cifras en estos valores. En los rangos con cifras hiperglucémicas, los porcentajes aumentan tanto en el rango de > 140 mg/dl, > 180 mg/dl y entre 140 - 180 mg/dl; aunque estos aumentos no son significativos.

De igual manera, se ha realizado un desglose del tiempo en rango (TIR: Time in Range) de cada periodo de monitorización por grupos de edad y rangos de glucosa. Esta medida expresa el porcentaje de tiempo que los valores de glucosa medidos en cada periodo de monitorización pasan dentro de cada rango de glucosa establecido. Asimismo, también se ha detallado la glucosa media medida en la monitorización inicial y a los 5 años, por grupos de edad. Ambos desgloses están expresados como media \pm desviación estándar en la tabla 14.

Tabla 14. Datos de monitorización continua de glucosa y porcentaje (%) de valores en diferentes rangos de glucosa al inicio y a los 5 años. [Elaboración propia]. Datos expresados en media ± desviación estándar e intervalo de confianza (IC). Diferencia significativa si p<0,05. n/s: no significativo

		AEGIS-1	AEGIS-2	DIFERENCIA MEDIA (IC 95%)	p
GLUCOSA MEDIA (mg/dl)	Total (n=125)	103,7± 8,1	106,7 ± 10,6	2,96 (1,17 - 4,74)	0,001
	< 30 años (n=21)	100,8 ± 7,1	102,3 ± 9,2	1,49 (-2,01 - 5,11)	n/s
	30-39 años (n=29)	102,7 ± 7,8	105,4 ± 9,6	2,73 (-0,56 - 6,02)	n/s
	40-49 años (n=36)	103,6 ± 8,7	108,3 ± 12,9	4,66 (0,64 - 8,67)	0,035
	50-59 años (n=25)	105,4 ± 7,0	107,6 ± 9,1	2,18 (-2,09 - 6,46)	n/s
	≥ 60 años (n=14)	107,6 ± 9,1	110,3 ± 9,3	2,64 (-3,84 - 9,14)	n/s
% VALORES GLUCOSA DENTRO DE RANGO < 70 mg/dl	Total (n=125)	1,3 ± 2,3	1,2 ± 3,2	-0,09 (-0,78 - 0,60)	0,042
	< 30 años (n=21)	1,1 ± 1,7	0,5 ± 1,3	-0,61 (-1,68 - 0,44)	n/s
	30-39 años (n=29)	1,8 ± 3,0	1,0 ± 2,5	-0,78 (-2,09 - -0,52)	n/s
	40-49 años (n=36)	1,2 ± 1,9	1,7 ± 4,4	0,50 (-1,20 - 2,21)	n/s
	50-59 años (n=25)	1,5 ± 2,9	1,8 ± 3,6	0,26 (-1,58 - 2,07)	n/s
	≥ 60 años (n=14)	0,2 ± 0,4	0,2 ± 0,4	-0,02 (-0,44 - 0,39)	n/s
70 - 99 mg/dl	Total (n=125)	45,0 ± 21,3	38,7 ± 22,7	-6,25 (-10,16 - -2,33)	0,002
	< 30 años (n=21)	52,8 ± 20,6	46,3 ± 22,4	-6,52 (-15,22 - 2,17)	n/s
	30-39 años (n=29)	49,1 ± 18,5	42,8 ± 22,8	-6,3 (-14,59 - 1,96)	n/s
	40-49 años (n=36)	46,1 ± 21,8	37,4 ± 24,3	-8,62 (-16,28 - -0,96)	0,021
	50-59 años (n=25)	39,3 ± 19,6	32,6 ± 20,8	-6,62 (-15,16 - 2,36)	n/s
	≥ 60 años (n=14)	32,5 ± 24,2	33,6 ± 19,5	1,06 (-14,73 - 16,86)	n/s
100 - 139 mg/dl	Total (n=125)	52,9 ± 20,2	57,5 ± 20,1	4,55 (0,87 - 8,24)	0,016
	< 30 años (n=21)	46,8 ± 20,1	54,2 ± 20,8	7,39 (-1,10 - 15,90)	n/s
	30-39 años (n=29)	47,7 ± 16,9	54,1 ± 20,4	6,34(-0,41 - 13,09)	n/s
	40-49 años (n=36)	52,5 ± 20,4	56,6 ± 22,1	4,16 (-4,22 - 12,56)	n/s
	50-59 años (n=25)	58,1 ± 19,5	63,4 ± 18,9	5,32 (-2,59 - 13,25)	n/s
	≥ 60 años (n=14)	65,0 ± 22,2	61,2 ± 13,9	-3,78 (-16,49 - 8,92)	n/s
70 - 140 mg/dl	Total (n=125)	95,3 ± 4,9	93,6 ± 8,6	-1,68 (-3,22 - 0,14)	n/s
	< 30 años (n=21)	96,8 ± 2,9	97,7 ± 3,9	0,87 (1,01 - 2,75)	n/s
	30-39 años (n=29)	94,4 ± 6,3	94,3 ± 7,9	-0,09 (-3,36 - 3,18)	n/s
	40-49 años (n=36)	95,5 ± 5,5	91,6 ± 10,8	-3,95 (-7,45 - -0,45)	0,011
	50-59 años (n=25)	94,9 ± 3,9	93,4 ± 8,1	-1,44 (-5,03 - 2,14)	n/s
	≥ 60 años (n=14)	95,2 ± 4,5	91,8 ± 8,2	-3,37 (-8,33 - 1,58)	n/s
140 - 180 mg/dl	Total (n=125)	3,1 ± 4,1	4,6 ± 6,5	1,45 (0,29 - 2,61)	n/s
	< 30 años (n=21)	2,0 ± 2,56	1,68 ± 3,68	-0,31 (-1,73 - 1,10)	n/s
	30-39 años (n=29)	3,3 ± 4,4	3,9 ± 5,5	0,61 (-1,51 - 2,72)	n/s
	40-49 años (n=36)	3,0 ± 4,8	6,2 ± 7,8	3,17 (0,67 - 5,67)	0,002
	50-59 años (n=25)	3,5 ± 3,4	4,4 ± 6,5	0,91 (-2,10 - 3,95)	n/s
	≥ 60 años (n=14)	4,3 ± 4,1	6,7 ± 7,8	2,40 (-2,22 - 7,04)	n/s

En la tabla 14 se muestra un aumento significativo del valor de glucosa media de todos los participantes con el paso del tiempo y, también significativo, una elevación de la glucosa media en el rango etario de 40 - 49 años. Conforme al porcentaje de valores de glucosa dentro de cada rango, se puede observar una disminución significativa en el porcentaje de valores < 70mg/dl y entre 70 - 99 mg/dl. En este último rango, en el grupo de 40 - 49 años la disminución también es significativa (de 46,1% a 37,4%). Se puede apreciar que en el rango de 100 a 139 mg/dl el porcentaje a los 5 años aumentó significativamente en todos los participantes. En los demás rangos (70 - 140 mg/dl y 140 – 180 mg/dl), la diferencia significativa aparece en el grupo de edad de 40 a 49 años.

Al comparar los datos de monitorización continua de glucosa de los participantes que mantuvieron su estado en normoglucemia tras 5 años con los sujetos que empeoraron su estatus glucémico, se puede observar una diferencia significativa en los tiempos en rango (TIR) de hiperglucemia, tanto en el rango 175 - 180 mg/dl como en el rango > 180 mg/dl. (Tabla 15)

Tabla 15. Datos de MCG en relación con el estado glucémico tras 5 años. [Elaboración propia]. Datos expresados en porcentaje (%) según media y rango intercuartílico. Diferencia significativa si $p < 0,05$. TIR: tiempo en rango

	Sujetos cuyo estado glucémico se mantiene similar a 5 años antes (n=106)	Sujetos cuyo estado glucémico empeoró tras 5 años (n=19)	p
TIR 175-180 (%)	0,1 (0,0-0,0)	0,2 (0,0-0,3)	0,039
TIR > 180 (%)	0,1 (0,0-0,0)	0,6 (0,0-0,2)	0,005

Si se trasladan los valores de glucosa obtenidos en ambas monitorizaciones por rangos de glucosa a un gráfico se puede observar que, después de 5 años, la curva que se dibuja tiende a desviarse hacia la derecha, disminuyendo los valores bajos de glucosa (60 – 94 mg/dl) y aumentando los valores altos (115 - 119 mg/dl, 125 - 129 mg/dl y 155 - 164 mg/dl). Los rangos de glucosa con diferencias significativas entre ambas monitorizaciones están señalados en la figura 23 con un asterisco (*).

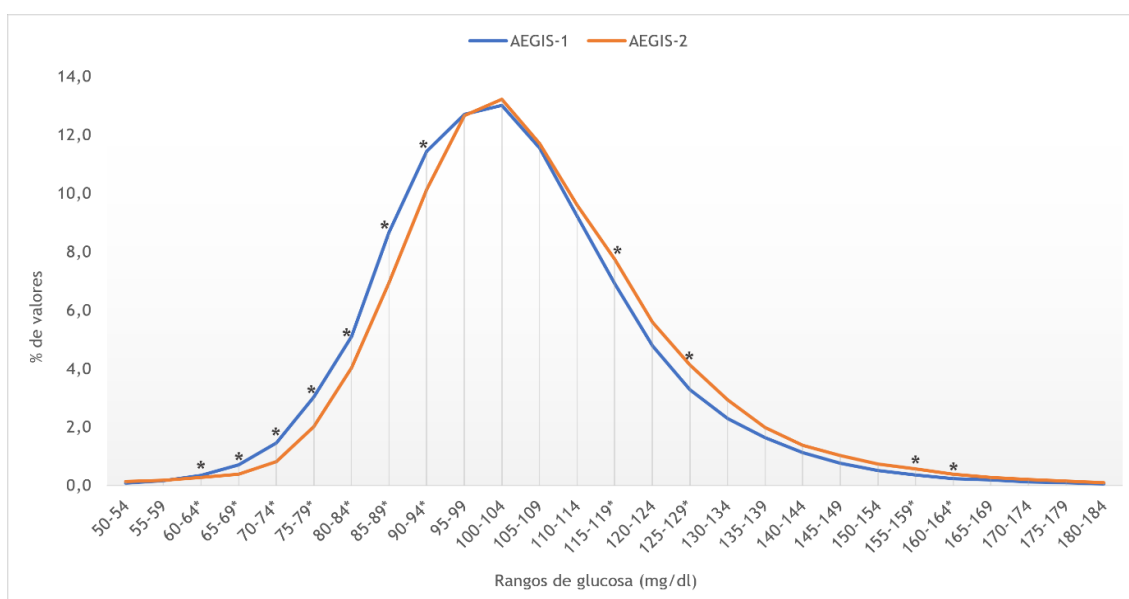


Figura 23. Distribución de los valores de glucosa, obtenidos por monitorización continua de glucosa, por rangos. [Elaboración propia]. * $p < 0,05$

Al realizar una distribución de los valores de glucosa por rangos y sexo, se puede observar un mayor aumento de los valores altos de glucosa en las mujeres (120 – 129 mg/dl y 155 – 164 mg/dl), en relación con una disminución de los valores bajos de glucosa (60 – 64 mg/dl y 75 – 94 mg/dl). Sin embargo, en los hombres, solo existen diferencias significativas en el rango de 70 - 74 mg/dl, disminuyendo a los 5 años. (Figuras 24 y 25)

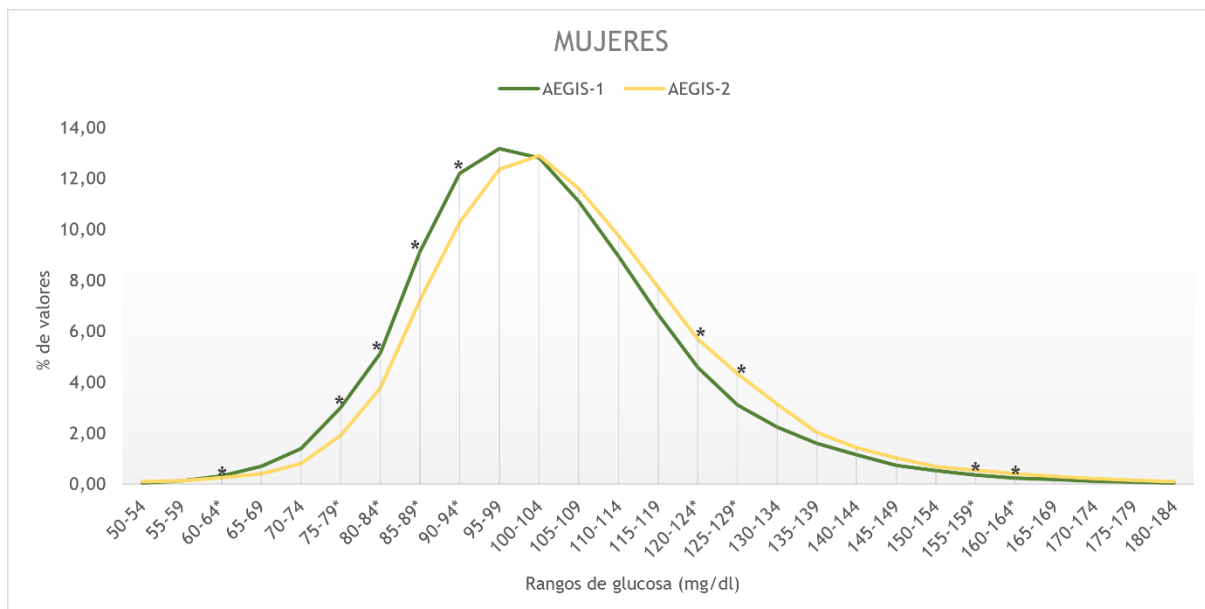


Figura 24. Distribución de los valores de glucosa por rangos en mujeres. [Elaboración propia]. *p<0.05

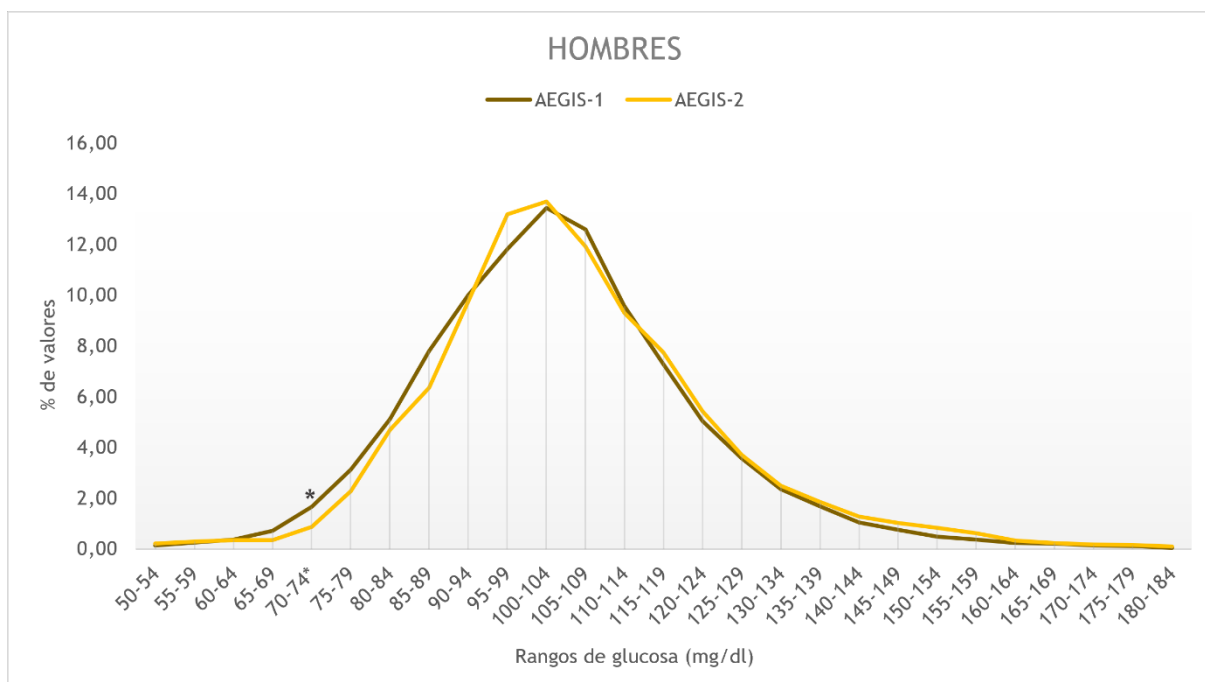


Figura 25. Distribución de los valores de glucosa por rangos en hombres. [Elaboración propia]. *p<0.05

6.3 VARIABILIDAD GLUCÉMICA

La monitorización continua de glucosa intersticial permite el cálculo de numerosos parámetros de variabilidad glucémica con los que estudiar las fluctuaciones glucémicas durante la monitorización. La obtención de grandes cantidades de valores de glucosa permite la veracidad y precisión en el cálculo de parámetros de variabilidad glucémica. Asimismo, realizar dos monitorizaciones en los mismos sujetos con 5 años de separación permite analizar la evolución de estos parámetros y su relevancia con el estado glucémico de los sujetos.

Como se puede observar en la siguiente tabla (Tabla 16), de todos los parámetros estudiados, los índices con diferencias significativas entre la monitorización inicial y la monitorización a los 5 años han sido: la ecuación de riesgo glucémico (GRADE), el área bajo la curva (AUC), J-index y el índice de glucosa baja (LBGI). También es significativa la diferencia entre la glucosa media (MG) de la primera monitorización con la segunda monitorización, desglosadas en la tabla 14. En el caso de LBGI, los valores a los 5 años fueron menores, lo que concuerda con los datos de la tabla 14, en los que se observaba un descenso del porcentaje de valores en rangos bajos de glucemia (< 70 mg/dl y 70 - 99 mg/dl). Sin embargo, tanto GRADE, AUC, J-index y MG fueron mayores en AEGIS-2.

Tabla 16. Comparación entre parámetros de variabilidad entre AEGIS-1 y AEGIS-2. [Elaboración propia]. Datos expresados mediante media y rango intercuartílico. Diferencia significativa si $p < 0,05$. ADRR: Average Daily Risk Range. AUC: Area Under the Curve. CONGA: Continuous Overlapping Net Glycemic Action. GRADE: Glycaemic Risk Assessment Diabetes Equation. HBGI: High Blood Glucose Index. IQR: Interquartile Range. LBGI: Low Blood Glucose Index. LI: Liability Index. M: M-value. MAGE: Mean Amplitude of Glycemic Excursions. MODD: Mean of Daily Differences. n/s: no significativo. SD: Standard Deviation

	AEGIS-1	AEGIS-2	p
%HIPERGLUCEMIA	1,67 (0,32-4,30)	1,55 (0,33-6,81)	n/s
%HIPOGLUCEMIA	0,00 (0,00-1,56)	0,00 (0,00-0,44)	n/s
ADRR	0,53 (0,28-0,96)	0,46 (0,29-1,08)	n/s
AUC	103,03 (97,94-108,47)	106,33 (99,62-112,03)	0,002
CONGA	0,73 (0,62-0,90)	0,72 (0,59-0,95)	n/s
GRADE	0,67 (0,35-1,11)	0,83 (0,44-1,41)	0,012
HBGI	0,11 (0,05-0,26)	0,14 (0,04-0,38)	n/s
IQR	17,00 (14,00-21,00)	17,00 (14,00-22,00)	n/s
J-index	13,74 (12,31-15,45)	14,40 (12,77-16,57)	0,016
LBGI	0,92 (0,50-1,55)	0,70 (0,40-1,34)	0,015
LI	3,37 (2,55-4,74)	3,42 (2,18-5,40)	n/s
M	1,18 (0,65-2,20)	0,92 (0,55-1,79)	n/s
Madj	5,73 (4,66-7,08)	5,60 (4,50-6,56)	n/s
MAG	0,77 (0,66-0,89)	0,74 (0,58-0,92)	n/s
MAGE	25,82 (22,12-30,94)	25,55 (20,74-32,10)	n/s
MODD	0,66 (0,52-0,82)	0,68 (0,56-0,86)	n/s
SD	14,43 (11,69-17,59)	14,24 (11,86-18,00)	n/s

En los datos detallados en la tabla 16, explicados como media y rango intercuartílico, el valor p se obtuvo mediante un test no paramétrico para datos apareados. Dadas las múltiples comparaciones, se aplicó una corrección de Bonferroni y se consideró estadísticamente significativo aquellos $< 0,05$.

Asimismo, en los siguientes gráficos se pueden observar más visualmente los índices de variabilidad glucémica estadísticamente significativos.

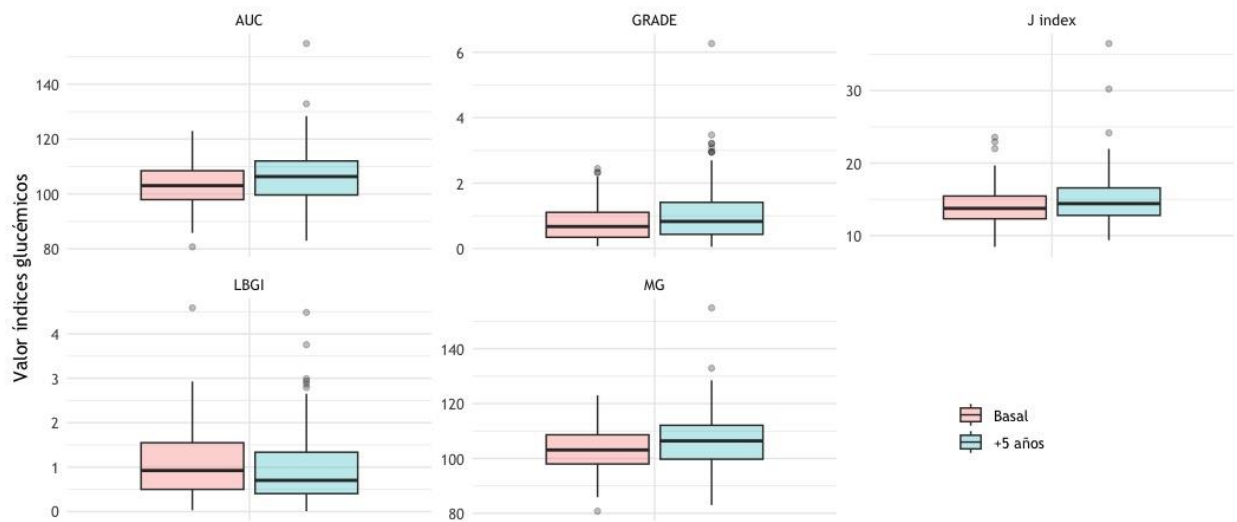


Figura 26. Gráfico de cajas y bigotes para los índices que mostraron diferencias significativas entre AEGIS-1 y AEGIS-2. [Elaboración propia]. AUC: Area Under the Curve. GRADE: Glycaemic Risk Assessment Diabetes Equation. LBGI: Low Blood Glucose Index. MG: Mean Glucose

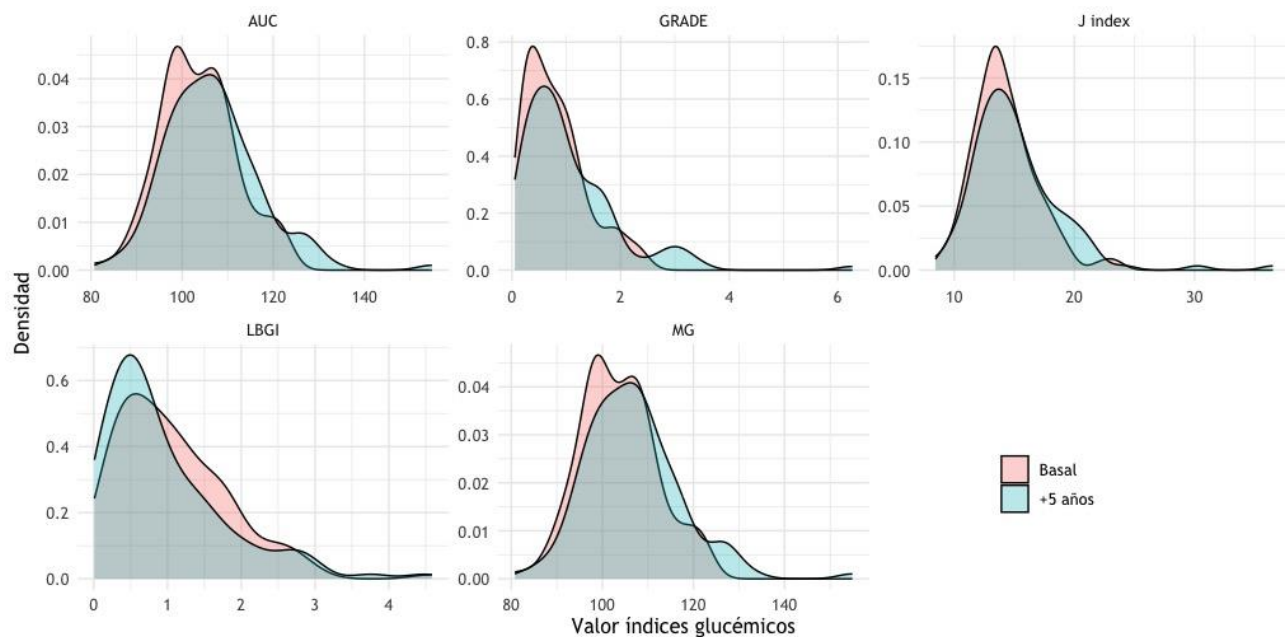


Figura 27. Gráfico de densidad de los índices que mostraron diferencias estadísticamente significativas entre AEGIS-1 y AEGIS-2. [Elaboración propia] AUC: Area Under the Curve. GRADE: Glycaemic Risk Assessment Diabetes Equation. LBGi: Low Blood Glucose Index. MG: Mean Glucose

En las figuras 26 y 27 se representa gráficamente la distribución de los índices AUC, GRADE, J-index, MG y LBGi en la monitorización basal (AEGIS-1) y a los 5 años (AEGIS-2), mostrando un aumento significativo en todos los índices representados salvo en LBGi, cuya concentración disminuye.

En la figura 28 se puede observar que los valores que aumentan sus niveles a los cinco años lo hacen principalmente en individuos de edades medias, entre 30 y 50 años. Este resultado se puede relacionar con las diferencias significativas encontradas en los porcentajes de valores de glucosa dentro de rango (tabla 14), que también se obtiene significación en el grupo de edad de 40 a 49 años, sobre todo en rangos elevados de glucemia, aumentando a los 5 años y disminuyendo en rangos glucémicos más bajos. Asimismo, la glucosa media también muestra diferencias significativas en el grupo de edad de 40 a 49 años, viéndose incrementada de 103,6 mg/dl a 108,3 mg/dl. En el gráfico ajustado por edad se marca esta significación y también se muestra en la tabla 14, con una p de 0,035.

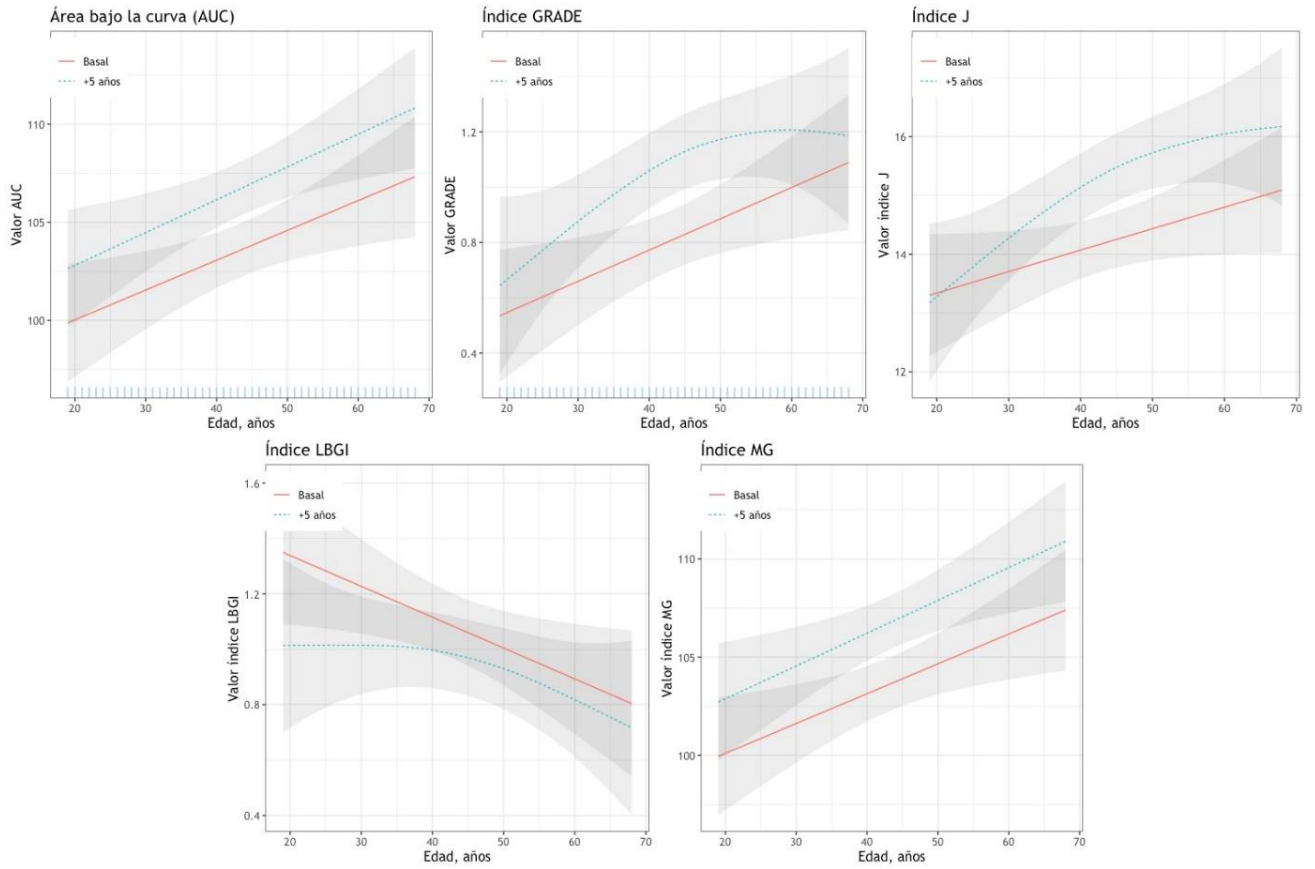


Figura 28. Diferencias entre AEGIS-1 y AEGIS-2 ajustadas por edad. [Elaboración propia]. AUC: Area Under the Curve. GRADE: Glycaemic Risk Assessment Diabetes Equation. LBGi: Low Blood Glucose Index. MG: Mean Glucose

7 DISCUSIÓN

El propósito principal de esta tesis ha sido analizar la evolución de los datos y parámetros de monitorización continua de glucosa en población adulta normoglucémica en dos periodos de monitorización separados 5 años entre sí. En ella se describen las características antropométricas y bioquímicas de la muestra, sus datos de monitorización continua de glucosa, los parámetros analizados de variabilidad glucémica en ambos periodos de estudio y sus diferencias significativas comparando ambas monitorizaciones.

Aunque existen numerosos estudios que describen los datos de MCG y de variabilidad glucémica en pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2, son escasos los artículos publicados estudiando estos índices en pacientes normoglucémicos. (74) Y, además, no se tiene constancia de estudios que analicen la evolución de los perfiles de glucosa en personas sin diabetes con el paso del tiempo.

Conocer el comportamiento de la glucosa en individuos sanos puede facilitar la comprensión de la fisiología del organismo y predecir y/o detectar precozmente la aparición de alteraciones. El estudio de la glucosa en pacientes sin diabetes no sólo cobra importancia en la detección de hipo e hiperglucemias o en la prevención de complicaciones a largo plazo en relación con el riesgo de desarrollo de prediabetes y/o diabetes; sino que también permite conocer y pronosticar el riesgo de complicaciones de otras patologías concomitantes. En pacientes normoglucémicos, la elevación de la glucosa plasmática en ayunas y de la glucosa al ingreso de un episodio coronario podrían elevar el riesgo de mortalidad a largo plazo en estos pacientes. También se puede ver aumentado el riesgo de desarrollo de morbimortalidad cardiovascular en pacientes normoglucémicos con patologías cardiovasculares que, tras una sobrecarga oral de glucosa, a las dos horas no volvían a la cifra de glucosa en ayunas, sino que se mantenían en niveles mayores a esta, incluso estando dentro de rangos normales de glucosa. (18,44-46)

La glucosa es un parámetro muy dinámico cuyos niveles están cambiando continuamente. La medición puntual de la glucosa capilar refleja el estado de la glucemia en el momento exacto de su medida, pero los valores glucémicos están fluctuando de manera continua. Si se realizan varias mediciones bastante separadas en el tiempo, los datos glucémicos entre una medida y la siguiente continúan siendo desconocidos, pudiendo pasar desapercibidos picos de hipoglucemia e hiperglucemia asintomáticos. Realizar una medición de variabilidad glucémica mediante monitorización continua de glucosa permite calcular de manera más precisa las oscilaciones glucémicas, los picos de hipo e hiperglucemia y las tendencias de la glucosa de cada individuo monitorizado durante todo el tiempo de monitorización.

Son pocos los estudios que han definido parámetros de variabilidad glucémica en individuos sanos. Zhou et al, en 2011, sacan a la luz un artículo en el que definen los rangos de variabilidad glucémica obtenidos en una población de 434 adultos sanos. Estos rangos, definidos por MAGE y SD, muestran que la variabilidad glucémica aumenta con el aumento de la edad, siendo MAGE y SD más altos en individuos mayores de 60 años. Además, correlacionan positivamente (de manera leve) MAGE y SD en ambos sexos con la edad. (84) Posteriormente, en 2020, Sofizadeh et al publican un estudio en el que se muestra que la población sana monitorizada no alcanza rangos de glucosa normales el 100% del tiempo, sino que pasan un pequeño porcentaje de tiempo en hipoglucemia (3,2%) y en cifras hiperglucémicas

(1,38%). Además, se puede observar que la variabilidad glucémica es mayor durante el día que durante la noche. (85)

Ante estos resultados, la necesidad de ahondar y describir la evolución de los perfiles de glucosa y de la variabilidad glucémica en individuos sanos y los cambios en las variables antropométricas es mayor. El empleo de monitorización continua de glucosa para la medición de los valores y parámetros de glucosa permite obtener mayor detalle y precisión para su estudio.

7.1 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA Y MONITORIZACIÓN

La muestra final estuvo compuesta por 125 sujetos con una edad media de $43,1 \pm 12,4$ años. Esta media de edad es similar a otros estudios realizados en pacientes normoglucémicos, tales como el de Faerch, en 2018, cuya media de edad fue de $41,1 \pm 13,7$ años; y el de Borg en 2010, con una edad de $41,0 \pm 13,8$ años. Asimismo, el porcentaje de mujeres en la muestra, constituido en esta tesis por un 68% ($n=85$) también fue similar puesto que en Faerch las mujeres representaron un 68,8% y en Borg un 69%. Sin embargo, el tamaño muestral fue mayor en esta tesis, siendo de $n=77$ y $n=80$ en Faerch y Borg, respectivamente; frente a $n=125$ en este trabajo. (26,51)

La duración de la monitorización continua de glucosa fue mayor en el segundo periodo de monitorización, a los 5 años. La duración media, medida en horas, fue de 129,0 horas (128,2-130,1) en AEGIS-1 y de 142,6 horas (113,0 - 152,8) en AEGIS-2. En la tabla 5 se han detallado los porcentajes de días completados por los individuos estudiados tanto en la monitorización inicial como a los 5 años. Destaca el aumento de los sujetos que completaron ≥ 6 días de monitorización en AEGIS-2 en comparación con la primera monitorización (50% en AEGIS-2 frente a 6% en AEGIS-1). Esta situación puede ser debida a la mayor experiencia del equipo investigador en relación con el estudio y la monitorización continua de glucosa, y también por una mayor experiencia y motivación de los participantes ante el proyecto, puesto que se debe recordar que los sujetos participantes en AEGIS-2 estuvieron dispuestos a repetir el proceso de monitorización tras 5 años desde la primera monitorización. Asimismo, el empleo de los mismos dispositivos que en la monitorización inicial facilitó la adaptación de los participantes e investigadores a estos sistemas.

Si bien el tiempo de monitorización recomendado en las guías versa sobre 10 a 14 días de monitorización, las diferencias entre la recolección de datos durante 14 días versus la monitorización durante 7 días para la obtención de datos de variabilidad glucémica son mínimas. Además, las recomendaciones de tiempos de monitorización de 10 a 14 días se centran en población con diabetes. Un reciente trabajo publicado en 2023 ha demostrado que la monitorización de menos de 14 días también permite obtener información de variabilidad glucémica de manera precisa, reportando una fiabilidad alta con periodos de 7 e incluso 5 días de monitorización. (86)

Los valores de glucosa obtenidos mediante la monitorización fueron calibrados junto con las tres mediciones diarias de glucemia capilar que realizaron los participantes durante el tiempo de monitorización. La precisión global de las monitorizaciones fue calculada mediante el MARD (Mean Absolute Relative Difference). Este valor expresa, mediante un porcentaje, las diferencias entre las mediciones de glucosa capilares e intersticiales. Se considera que un $MARD \leq 10\%$ es suficientemente preciso como para mostrar la fiabilidad y calidad del método de monitorización. (23,69)

En el primer periodo de monitorización realizado (AEGIS-1) se obtuvo un MARD de $7,4 \pm 3,0\%$ y en el segundo periodo de monitorización (AEGIS-2) el MARD fue de $6,3 \pm 2,7\%$, con una diferencia significativa entre ambas monitorizaciones de $p=0,006$. Esto permite mostrar

la gran capacidad de fiabilidad de los valores de glucosa obtenidos en ambas monitorizaciones. Además, se empleó el mismo sistema de monitorización continua de glucosa en ambos periodos de monitorización, lo que permite comparar los valores de glucosa en igualdad de condiciones.

7.1.1 Variables antropométricas

Se realizó una medición del peso y talla de cada individuo en ambos periodos de monitorización. Con estos datos se calculó el Índice de Masa Corporal de cada sujeto. En la tabla 6 se ha desglosado el valor medio de IMC de la muestra y también se ha calculado el IMC por grupos de edad en cada periodo de monitorización. El IMC medio de la muestra ha aumentado significativamente a los 5 años, siendo de 26,9 kg/m² en la monitorización inicial, y de 27,2 kg/m² a los 5 años. Ambos valores son considerados como sobrepeso (25-29,9 kg/m²). La mayoría de los artículos que realizan MCG en sujetos normoglucémicos también muestran IMC medios dentro del rango de sobrepeso. Siguiendo los estudios mencionados antes, tanto en Faerch como en Borg, el IMC estuvo fuera del rango normal (Faerch: 25,4 kg/m² y Borg: 25,9 kg/m²). (26,51)

Al dividir la muestra en normopeso, sobrepeso y obesidad en ambas monitorizaciones (Tabla 7), se puede observar como el número de sujetos en normopeso disminuye a los 5 años en detrimento del aumento de obesos. Este aumento está en relación con el aumento del IMC medio. Además, la ganancia de peso es, habitualmente, inherente al envejecimiento. Es interesante destacar que el grupo de los menores de 30 años pasa de tener un IMC medio en normopeso en la monitorización inicial (aunque esté en límite) a un IMC de sobrepeso en AEGIS-2. (Tabla 6)

La zona abdominal es uno de los lugares más habituales de acumulación de grasa en el individuo. El aumento del depósito de grasa en esta región facilita la activación de un estado leve inflamatorio y favorece la resistencia a la insulina. Es por esto por lo que, un mayor perímetro de cintura está asociado con una mayor probabilidad de sufrir alteraciones del estado glucémico, tales como diabetes mellitus. Asimismo, un perímetro de cintura dentro de rangos normales se asocia negativamente con un estado glucémico de diabetes. (87) Del mismo modo, la obesidad central se ha relacionado con mayor riesgo de alteraciones glucémicas. (88)

Teniendo en cuenta esta aseveración, se realizó la medición del perímetro de cintura (Tabla 8) y de cadera (Tabla 9) de todos los participantes en ambas monitorizaciones. Ambas medidas se elevaron significativamente a los 5 años. Se calculó la media \pm desviación estándar del perímetro de cintura y del perímetro de cadera en función de si los participantes mantenían un estatus glucémico de normoglucemia en AEGIS-2 o si se veía alterado el metabolismo glucémico en esta segunda monitorización (progresión a prediabetes o diabetes mellitus). Aunque los sujetos mantuvieran la normoglucemia en ambos periodos, los perímetros de cintura y cadera se vieron significativamente incrementados, tal y como se muestra en las tablas 8 y 9. En el caso de los sujetos que empeoraron su estado glucémico a los 5 años, los perímetros de cintura y cadera también fueron significativamente mayores en la segunda monitorización.

7.1.2 Estatus glucémico

De los 125 individuos que realizaron ambas monitorizaciones, el 15,2% empeoraron su estado glucémico tras 5 años. De los 125 sujetos, 18 pasaron a ser diagnosticados de prediabetes y 1 de diabetes. Un estudio parecido, aunque sin MCG y con la cifra diagnóstica de glucosa plasmática en ayunas ≥ 110 mg/dl para prediabetes, fue el de Engberg, publicado en 2009, en el que el 11% de los sujetos normoglucémicos al inicio del estudio desarrollaron prediabetes o diabetes a los 5 años. (56)

Se debe tener en cuenta que, incluso en pacientes con normoglucemia, la elevación de las cifras de glucosa está relacionada estrechamente con la morbimortalidad del propio individuo. Los sujetos con cifras glucémicas cercanas a 100 mg/dl tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes con el paso del tiempo y la elevación de la glucemia también se correlaciona con la tasa de morbimortalidad tras sufrir un episodio coronario. (45,54)

Los sujetos cuyo estado glucémico empeoró a los 5 años tenían una edad media de $49,4 \pm 13,1$ años e IMC de $27,1 \pm 4,6$ kg/m² en el caso de las mujeres, y una edad media de $52,2 \pm 12,4$ años e IMC de $30,6 \pm 7,4$ kg/m², en el caso de los hombres. Destaca que, en el caso de los hombres, el empeoramiento aparece con mayor edad y peso que en el caso de las mujeres. Si se calcula la media de edad para el total de la muestra en relación con el estado glucémico a los 5 años (Tabla 12), se puede ver una diferencia significativa entre los sujetos que mantenían la normoglucemia a los 5 años (edad media $41,9 \pm 12,2$ años) y los que empeoraba su estatus glucémico (edad media de $50,2 \pm 11,6$ años). De la misma manera, al medir la hemoglobina glicosilada en ambas monitorizaciones, los sujetos que desarrollaron prediabetes o diabetes en AEGIS-2 tuvieron una HbA1c significativamente mayor que los que se mantuvieron normoglucémicos (5,4% frente a 5,2%, respectivamente). (Tabla 12)

En relación con el tiempo en rango hiperglucémico (Tabla 15), los sujetos que vieron empeorado su estado glucémico a los 5 años mostraron un mayor tiempo en rangos de 175 - 180 mg/dl y > 180 mg/dl en comparación con los sujetos normoglucémicos en ambas monitorizaciones ($p=0,039$ y $p=0,005$, respectivamente).

7.2 VALORES DE MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA

Conocer el impacto del envejecimiento en la evolución de los perfiles y parámetros de glucosa en personas sin diabetes permite descubrir los cambios fisiológicos del organismo con la edad e identificar factores de riesgo que aceleren y provoquen cambios metabólicos inductores de patología. (89) Asimismo, pueden ser empleados como base para desarrollar intervenciones y estrategias con el objetivo de reducir el desarrollo de alteraciones glucémicas a corto y largo plazo.

Los valores de glucosa obtenidos mediante monitorización continua de glucosa permiten obtener información del estado de la glucosa desde diferentes perspectivas y calcular las oscilaciones glucémicas del individuo. (73) Aunque principalmente la MCG se ha empleado en el pasado como método de control en personas con diabetes, en la actualidad este método ha demostrado ser una herramienta útil, fiable y precisa para el control de la glucosa en población sin diabetes. (65) Al aumentar el uso de este tipo de monitorización, y al tener acceso a numerosos valores de glucosa durante todo el tiempo de medición, han aparecido nuevos parámetros glucémicos que calculen otras métricas y permitan especificar de manera más precisa cómo es el comportamiento del metabolismo de la glucosa en cada individuo, independientemente de si está alterado o no. (85) Algunas de las métricas que se han empezado a usar, tanto en diabetes como en individuos sanos, son: glucosa media y tiempo en rango (TIR). Este último parámetro se ha asociado con el riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares.

Se ha calculado el tiempo en rango en todos los participantes de este estudio en ambos periodos de monitorización, descritos en las tablas 13 y 14, y se puede observar cómo la población estudiada pasaba una media de 3,3% del tiempo de monitorización en valores glucémicos mayores de 140 mg/dl en la primera monitorización. Este porcentaje se incrementó, aunque no de manera significativa, a 5,1% a los 5 años (en AEGIS-2). Estos resultados han sido similares en estudios previos realizados también en individuos normoglucémicos. (49) De esta manera, Borg, en 2010, describía que sus participantes ($n=80$) pasaban un 2,2 % del día por

encima de 140 mg/dl. (26) Por otro lado, otro artículo con resultados cercanos al de Borg es el publicado por Shah en 2019 (n=153), en donde detallan un 2,1% del tiempo en valores superiores a 140 mg/dl. (48) Asimismo, los valores descritos por Shah de sus participantes por debajo de 70 mg/dl (correspondiéndose con periodos de hipoglucemia) fue de 1,1%, prácticamente idéntico al descrito en esta tesis, puesto que el porcentaje correspondiente a la primera monitorización fue de 1,3%, disminuyendo significativamente a los 5 años, con un 1,2%. Además, Shah especifica que el 96% de los valores glucémicos de su población están entre 70 y 140 mg/dl. Esto concuerda con los hallazgos de esta tesis en los que los porcentajes dentro de ese rango son: 95,3% en la primera monitorización, y un 93,6% a los 5 años; disminuyendo significativamente debido al aumento, también significativo, de los valores en hiperglucemia (> 140 mg/dl) en la segunda monitorización.

Estos hallazgos sugieren que individuos normoglucémicos, con un control metabólico dentro de rangos normales, alcanzan cifras consideradas hiperglucémicas en periodos puntuales del día; y que estos valores aumentan con el envejecimiento. Al mismo tiempo, estos resultados concuerdan con el aumento significativo de HbA1c y glucosa media a los 5 años (tablas 11 y 14), valores que indican cambios en los perfiles de glucosa. Sin embargo, el incremento de la glucosa media en ayunas no es significativo (Tabla 11). Esto puede ser debido al aumento de los valores de glucosa en periodos posprandiales en relación con los periodos preprandiales, lo que deriva en un aumento significativo de parámetros que miden la carga glucémica (como la glucosa media). Se ha asociado la carga posprandial con la alteración de marcadores glucémicos, tales como la HbA1c. Asimismo, se postula el envejecimiento con la alteración glucémica posprandial, más que con la alteración en ayunas, asociando la elevación de la glucosa posprandial con resistencia a la insulina y aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular. (49,51)

Si trasladamos el porcentaje de valores por rango de glucosa a una curva por cada periodo de monitorización (Figura 23), se puede observar un desplazamiento leve de la curva hacia la derecha en la segunda monitorización. Este cambio es debido a un aumento significativo de los valores entre 115 – 119 mg/dl, 125 – 129 mg/dl y 155 – 164 mg/dl y un descenso significativo de valores en rangos entre 60 y 94 mg/dl. Si se separan los resultados por sexo, en los hombres (Figura 25) las diferencias son muy leves, siendo solo significativas en el rango de 70 a 74 mg/dl, disminuyendo a los 5 años. En relación con las mujeres (Figura 24), las diferencias entre la primera y la segunda monitorización son más significativas. Se observa un aumento de los valores entre 120 – 129 mg/dl y 155 - 164 mg/dl en contraposición con el descenso de los valores entre 60 – 64 mg/dl y entre 75 – 94 mg/dl. Se debe tener en cuenta, cuando se estudian los valores de glucosa en mujeres, que el estado del funcionamiento ovárico puede influir en el estado metabólico. Las mujeres menopáusicas pueden tener valores de variabilidad glucémica, glucosa media y valores de glucosa posprandiales mayores que las mujeres en estado fértil. Esto puede ser debido al cese de los efectos protectores del estrógeno endógeno, favoreciendo la alteración metabólica y la aparición de enfermedades cardiometabólicas, tales como la diabetes mellitus. Además, podría también relacionarse con la significación obtenida en el grupo de edad de 40 a 49 años, aumentando la glucosa media y valores entre 140 – 180 mg/dl, y disminuyendo los valores entre 70 - 99 mg/dl y entre 70 – 140 mg/dl; coincidiendo con un rango etario perimenopáusico. Sin embargo, en este trabajo no se han recogido datos del estado y funcionamiento ovárico de las mujeres estudiadas, por lo que no se puede llegar a una conclusión precisa en relación con estos supuestos. (90-93)

Si se realiza una separación por grupos de edad, en los resultados obtenidos se observa un aumento de la glucosa media tras 5 años en todos los participantes y en el rango de 40 a 49 años. De igual forma, en todos los participantes, los valores < 70 mg/dl, > 100 mg/dl, > 120

mg/dl, 70 – 99 mg/dl y 100 – 139 mg/dl tuvieron diferencias significativas entre AEGIS-1 y AEGIS-2 (Tabla 13). Sin embargo, solo el grupo de edad de 40 a 49 años obtuvo significación en los rangos 70 – 99 mg/dl, disminuyendo; en el rango 140 – 180 mg/dl, aumentando; y en 70 – 140 mg/dl, también disminuyendo.

En el estudio de Shah, analizando sus datos por grupos de edad, encontraron diferencias significativas en la glucosa media y el tiempo en rango 70 – 140 mg/dl solo en el grupo de participantes mayores de 60 años con respecto al resto de grupos de edad. (48) El número de participantes en esta tesis con edades ≥ 60 años es reducido con respecto a los datos de Shah, lo que puede explicar por qué no se encontraron diferencias significativas en este trabajo.

No obstante, los datos obtenidos revelan la influencia de la edad en la evolución de los valores de glucosa, no sólo mediante el aumento de los valores de hiperglucemia, sino que también con la disminución de los valores < 100 mg/dl tras 5 años.

Para poder visualizar de manera más gráfica el cambio en el metabolismo glucémico en los individuos que mantienen la normoglucemia a los 5 años, se han realizado dos ejemplos de gráficas de monitorización continua de glucosa obtenidas en sujetos estudiados en las que se muestran los datos glucémicos obtenidos durante la monitorización inicial y la monitorización a los 5 años (Figuras 29 y 30). En ambos casos se puede observar una disminución de los valores bajos de glucosa y un aumento de los picos de hiperglucemia (especialmente en periodo posprandial), así como un incremento de las oscilaciones glucémicas a los 5 años.

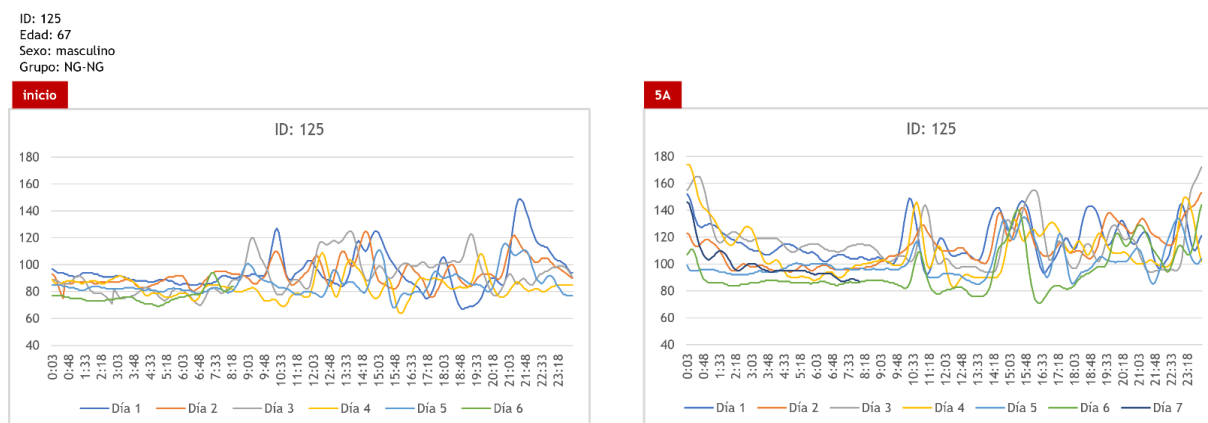


Figura 29. Datos de monitorización continua de glucosa al inicio y a los 5 años en un varón estudiado. [Elaboración propia]. ID: Identificación. NG-NG: Mantiene normoglucemia en ambas monitorizaciones.

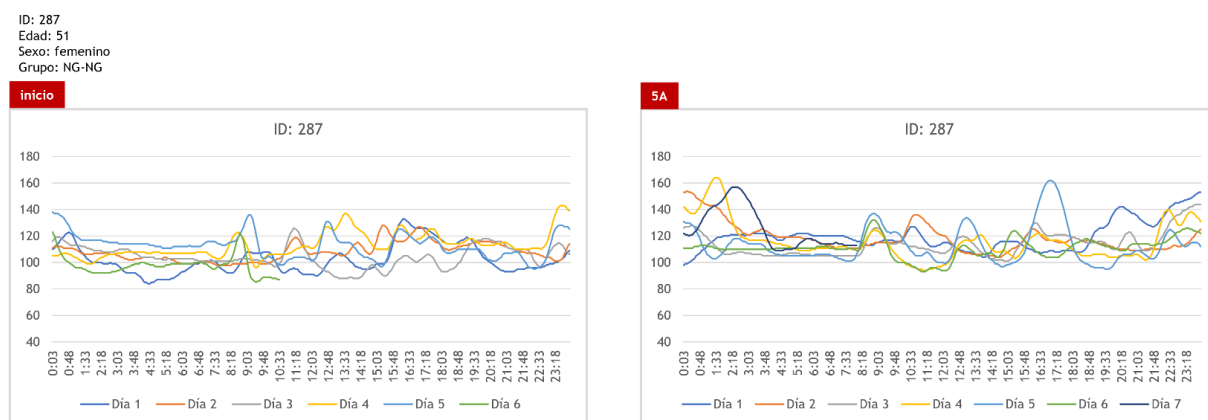


Figura 30. Datos de monitorización continua de glucosa al inicio y a los 5 años en una mujer estudiada. [Elaboración propia]. ID: Identificación. NG-NG: Mantiene normoglucemia en ambas monitorizaciones.

7.3 VARIABILIDAD GLUCÉMICA

El aumento en el uso de la monitorización continua de glucosa ha permitido desarrollar e implementar nuevos índices con los que valorar el estado glucémico. En este contexto, el empleo de la variabilidad glucémica ha cobrado gran importancia. Aunque existen artículos que evalúan la VG en pacientes normoglucémicos, no se tiene constancia de literatura que analice la evolución de la variabilidad glucémica en individuos sin diabetes con el envejecimiento. (43,85)

La variabilidad glucémica en personas sin diabetes se ha visto que actúa como factor de riesgo elevando la duración media de hospitalización y la mortalidad a corto y largo plazo. También se ha demostrado estar ligada a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares tras sufrir un episodio de síndrome coronario, tras operación valvular cardíaca y hemorragia intracerebral. Asimismo, la variabilidad glucémica puede ser empleada como marcador de progresión de lesión coronaria. (73,94-97)

Al ser una medida relativamente novedosa, no existe todavía un consenso sobre el método óptimo para describir la variabilidad glucémica. Además, se han descrito numerosos valores con los que medir la VG, pero no todos se entienden aun de manera apropiada. Sí que se puede describir a grandes rasgos la variabilidad glucémica en dos tipos: la VG a largo plazo (incluyendo valores de VG en periodos largos de tiempo y añadiendo valores de HbA1c, glucosa plasmática en ayunas y glucosa posprandial) y la VG a corto plazo, mostrando las oscilaciones glucémicas intra e interdiarias. (98)

Unas de las métricas más comunes para el estudio de la variabilidad glucémica son: la desviación estándar (SD) y el coeficiente de variación (CV). Ambos parámetros se han calculado en este trabajo (Tabla 16), pero no han mostrado diferencias significativas comparando los valores de la monitorización inicial (SD 14,43 mg/dl y CV 14,6 %) y a los 5 años (SD 14,24 mg/dl y CV 15,5 %), aunque sí son datos similares a los obtenidos por Shah, en el cual la SD era de 17 ± 3 mg/dl y el CV de 17 ± 3 %. (48) Asimismo, concuerdan también con los datos especificados por Borg, donde la desviación estándar fue de 14,41 mg/dl. (26) Y también por Faerch, con una SD de 14,41 mg/dl y un CV de 13,6%; y por la fundación “Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF)”, cuya SD fue de 13,7 mg/dl y CV de 14%. (51,99) (Tabla 17)

Tabla 17. Medidas resumen para comparación de métricas obtenidas en AEGIS-1 y 2 con artículos de monitorización en normoglucémicos. [Elaboración propia]. AUC: Area Under the Curve. CV: Coefficient of Variation. GRADE: Glycaemic Risk Assessment Diabetes Equation. JDRF: Juvenile Diabetes Research Foundation. LBGi: Low Blood Glucose Index. MAGE: Mean Amplitude of Glycemic Excursions. SD: Standard Deviation.

	AEGIS-1	AEGIS-2	BORG 2010	JDRF 2010	HILL 2011	FAERCH 2018	SHAH 2019
n	125	125	80	74	44	77	153
SD (mg/dl)	14,43	14,24	14,41	13,7	27,02	14,41	17
CV (%)	14,6	15,5		14		13,6	17
J-Index	13,74	14,40			13,7		
MAGE (mg/dl)	25,82	25,55		27,7	28,83	27,02	
AUC (mg.h/dl)	103,03	106,33				217,99	
LBGI	0,92	0,70			3,5		
GRADE	0,67	0,83			0,4		

Otra de las mediciones empleadas en la variabilidad glucémica es la amplitud de las excursiones glucémicas (MAGE: Mean Amplitude of Glycemic Excursions), donde se calcula la diferencia entre los picos y nadires de la glucosa, pero solo las fluctuaciones que excedan el valor de la desviación estándar, por lo que no es sensible a las oscilaciones de menor calibre. En la primera monitorización (AEGIS-1), la MAGE fue de 25,82 mg/dl, siendo en AEGIS-2 de 25,55 mg/dl. La diferencia entre ambas no fue significativa. Tanto Faerch como la “Juvenile Diabetes Research Foundation” obtuvieron valores similares: 27,02 mg/dl y 27,7 mg/dl, respectivamente. Además, Hill, cuya desviación estándar (SD de 27,02 mg/dl) difiere bastante de la obtenida en esta tesis, también describe una MAGE de 28,83 mg/dl. (70)

Como se puede observar, los valores indicativos de rangos de oscilaciones glucémicas disminuyen (aunque no significativamente) a los 5 años. Se podría explicar en relación con la disminución del tiempo en rango por debajo de 70 mg/dl y el aumento del tiempo en rango en valores de hiperglucemia. Si los valores hipoglucémicos disminuyen con el paso del tiempo, la amplitud glucémica de las oscilaciones, es decir, el rango entre nadir y pico puede disminuir a expensas de aumentar el porcentaje de tiempo dentro de valores más altos de glucosa. Esto concuerda con la disminución significativa obtenida en esta tesis en los valores de LBGI (Low Blood Glucose Index; medida de riesgo de hipoglucemia), siendo de 0,92 en AEGIS-1 y de 0,70 en AEGIS-2 ($p=0,015$). De la misma manera, los valores de HBGI (High Blood Glucose Index; medida de riesgo de hiperglucemia), fueron mayores a los 5 años, aunque no de manera significativa (AEGIS-1: 0,11; AEGIS-2: 0,14). Al calcular el rango de riesgo diario promedio (ADRR: Average Daily Risk Range), que mide la suma de riesgos diarios de hipo e hiperglucemia, no se obtuvieron diferencias significativas, pero sí se observa una disminución a los 5 años, explicada por la disminución significativa de LBGI.

En relación con los resultados de J-index, los cambios entre la monitorización inicial y a los 5 años fueron significativos, manteniéndose ambos dentro del rango de control de glucosa normal. Esta medida muestra el control glucémico calculado con la glucosa media y la variabilidad glucémica, y se considera normal si $10 \leq J \leq 20$. (72) En AEGIS-1 se calculó un J-index de 13,74 y en AEGIS-2 de 14,40. Es entendible que este dato se eleve a los 5 años al igual que lo hace la glucosa media. Si se compara con el descrito en Hill (J-index de 13,7), los resultados son similares. (70)

También se obtuvieron cambios significativos en el área bajo la curva (AUC) al comparar ambas monitorizaciones. Esta medida describe el comportamiento de la glucosa posprandial. Es explicable en relación con el aumento de la glucosa media y los tiempos en niveles de glucosa más elevados, por lo que se puede extrapolar que los valores posprandiales se elevan a los 5 años. Los valores de AUC en la monitorización inicial y a los 5 años fueron de 103,03 mg.h/dl y 106,33 mg.h/dl, respectivamente. Mazze et al, en la monitorización realizada por ellos en personas normoglucémicas, detallan un valor de AUC similar: 101 mg.h/dl. (67)

La ecuación de riesgo glucémico (GRADE: Glycaemic Risk Assessment Diabetes Equation) calcula el riesgo glucémico al asociar los periodos de riesgo de hipoglucemia con los de riesgo de hiperglucemia. Aunque los valores de GRADE menores de 5 indican periodos euglucémicos en los individuos monitorizados, los cambios en el GRADE pueden indicar riesgo de cambios en el estado glucémico. Los valores de GRADE obtenidos en esta tesis tuvieron diferencias significativas, siendo de 0,67 en AEGIS-1 y de 0,83 en AEGIS-2 ($p=0,012$). Al ser una medida de riesgo glucémico, y en la segunda monitorización incluir a 19 personas que mostraron un estatus glucémico alterado tras 5 años, se puede interpretar que el aumento de GRADE, aun estando en niveles euglucémicos, podría relacionarse con un aumento del riesgo de alteración glucémica. Además, la medida de GRADE está también correlacionada con los niveles de 1,5-anhydroglucitol, siendo este un marcador bioquímico de control glucémico. (49)

Es importante señalar que las medidas de LBGI, HBGI y ADRR también son medidas de riesgo y calidad del control glucémico. Un cambio en estas medidas podría identificar un riesgo de disglucemia. Aunque se empieza a conocer los efectos beneficiosos del control sobre la variabilidad glucémica, tales como disminución de la inflamación, mayor control glucémico dentro de rangos óptimos, mejoría de los valores en rango y glucosa media, disminución del riesgo de hipoglucemia... no está tan claro dónde y en qué valores empieza el deterioro. (98)

7.4 IMPLICACIONES CLÍNICAS

Los métodos de medición de glucosa han ido evolucionando con el paso del tiempo. El desarrollo tecnológico ha permitido la aparición y empleo de nuevos métodos más cómodos, precisos y efectivos con los que medir la glucosa. El desarrollo de dispositivos de monitorización continua de glucosa ha permitido ampliar el control de glucosa e implementar nuevos parámetros con los que controlar el estado glucémico del individuo estudiado. Aunque inicialmente estos dispositivos han sido empleados en individuos con diabetes, actualmente es habitual usarlos en individuos sanos en múltiples contextos.

La facilidad en el uso de los dispositivos de MCG favorece la expansión de su empleo, siendo fácilmente implementados en investigación y práctica clínica. Además, su utilización disminuye el número de pruebas invasivas a lo largo de su empleo, tales como glucemias capilares o punciones venosas para determinación de glucosa plasmática en ayunas y/o HbA1c. En el caso de esta tesis, la comodidad en el uso de MCG para obtener los datos de glucosa ha permitido conseguir un alto porcentaje de participación y lecturas válidas, aun teniendo que realizar mediciones de glucemia capilar diarias para la calibración del dispositivo. Sin embargo, la calibración con mediciones de glucemia capilar diarias ya no es tan necesaria hoy en día, por lo que su uso clínico se hace aún más cómodo y se puede extender a otros contextos, además del campo de la endocrinología. En nuestra experiencia, el empleo de estos dispositivos ha tenido una gran aceptación para su uso en Atención Primaria, tanto por los profesionales como por los pacientes.

De esta manera, los dispositivos de MCG permiten obtener múltiples datos y parámetros de glucosa con los que controlar de manera más exhaustiva el estado de la glucosa en un individuo, tanto si está diagnosticado con diabetes como si su estado metabólico está considerado normal. Algunos de estos dispositivos también muestran datos de glucosa en tiempo real, pudiendo valorar las tendencias de glucosa, sus oscilaciones y la predicción de picos de hipo e hiperglucemia, pudiendo ser contrarrestados de manera controlada.

Entender los datos de MCG y de VG en individuos sanos, sin diabetes, puede ayudar a crear puntos de cribado para detectar de manera precoz las alteraciones de la glucosa e intentar corregirlas o disminuir las complicaciones asociadas. Estas posibles implicaciones clínicas podrían ser incluidas en un futuro como métodos de prevención secundaria a nivel poblacional.

La variabilidad glucémica, incluso en personas sin diabetes, se correlaciona con eventos cardiovasculares y aumento del tiempo de hospitalización. Asimismo, en individuos sin diabetes ingresados en unidades de cuidados intensivos, la variabilidad de la glucosa plasmática en ayunas se relacionó con la mortalidad de estos pacientes. Estos datos muestran que, aun clasificando a los individuos como sanos, sin diabetes, pueden tener intrínsecos factores de riesgo poco estudiados hasta el momento. (73)

Favorecer la investigación sobre los parámetros normales de glucosa mediante la monitorización continua de glucosa y su correlación con patologías asociadas, así como implementar puntos de corte y su patogenicidad, puede favorecer la mejoría de cifras de morbimortalidad en pacientes sin diabetes. No obstante, sigue existiendo mucho desconocimiento sobre el empleo de algunas métricas de VG en personas con diabetes y, de

manera más llamativa, en individuos sanos. Los valores que se manejen en la práctica clínica han de ser fáciles de usar y de entender, para unificar las decisiones clínicas y favorecer la mejoría del estado glucémico. Pero, para conseguir esto, se necesita aun el estudio y conocimiento de los valores de variabilidad glucémica de manera más detallada y exhaustiva. (70,73,74,89,100,101)

8 FORTALEZAS Y LIMITACIONES

La literatura científica publicada centrada en el estudio de la variabilidad glucémica en individuos sin diabetes es reducida. Asimismo, no hay constancia de artículos que estudien la variabilidad glucémica en adultos sanos comparando dos periodos de monitorización separados 5 años entre ellos.

La presente tesis se ha centrado en estudiar la evolución de los perfiles de glucosa y parámetros de variabilidad glucémica en sujetos sin diabetes tras 5 años de seguimiento, lo que permite conocer el envejecimiento metabólico más profundamente. Del mismo modo, proporciona información sobre las características antropométricas, bioquímicas y paramétricas en esta población. Esto permite describir el estado glucémico de una población clasificada como normoglucémica y conocer individuos susceptibles de desarrollar alteraciones glucémicas a corto y largo plazo.

La muestra empleada está distribuida de manera heterogénea, por lo que puede ser representativa tanto de población urbana como rural y consta de un número de sujetos competente para la obtención de resultados significativos. Durante ambos periodos de monitorización los sujetos tuvieron libre elección de dieta y ejercicio, punto clave para describir lo más exacto posible el comportamiento real del metabolismo de la glucosa de cada individuo. Esta condición no suele ser habitual en estudios de monitorización continua de glucosa, donde se suelen elegir comidas estandarizadas para mantener a toda la muestra en las mismas características de ingesta y ejercicio.

Por el contrario, en la muestra estudiada, son pocos los individuos que partían de la normoglucemia y con alteración del estado glucémico tras 5 años, por lo que las características de estos sujetos en comparación con los que se mantuvieron normoglucémicos pueden no ser representativas. Sin embargo, la cifra de disglucemia fue similar a estudios en los que se calculó la incidencia de prediabetes y diabetes. Además, no existen estudios que analicen la evolución de los perfiles de glucosa con el paso de los años, por lo que esta muestra, aunque pequeña, puede ser considerada como significativa.

También tiene como limitación la falta de información sobre el estado hormonal de los sujetos, sobre todo de las mujeres, que pueda alterar los resultados obtenidos; aunque estos datos no eran relevantes para el estudio en el momento del diseño, puesto que no estaban incluidos como hipótesis ni objetivos del estudio.

Asimismo, el tiempo de seguimiento puede ser considerado corto para poder observar cambios más significativos en la variabilidad glucémica. Pese a esto, estudios han demostrado que el empleo de MCG durante 7 días versus 14 días mostró diferencias mínimas en los resultados. Además, las recomendaciones de 10 a 14 días de monitorización para valorar el control glucémico están basadas en individuos con diabetes, por lo que no es extrapolable a esta población.

Queda mucho por estudiar y conocer sobre la evolución del estado glucémico en pacientes sin diabetes con el envejecimiento. No obstante, se ha podido establecer un punto de partida sólido para iniciar esta línea de investigación.

9 CONCLUSIONES

- En una población adulta sin diabetes se producen cambios significativos a los 5 años en variables antropométricas y bioquímicas, y en parámetros de glucosa y variabilidad glucémica.
- El IMC medio de una población adulta sin diabetes aumenta significativamente a los 5 años, produciéndose un incremento del porcentaje de obesidad.
- Los parámetros antropométricos, tales como: perímetros de cintura y cadera aumentan significativamente a los 5 años de seguimiento tanto si la población mantiene su estado de normoglucesmia como si empeora a prediabetes o diabetes. En esta última circunstancia, los perímetros de cintura y cadera alcanzan cifras más altas que en sujetos que mantienen la normoglucesmia.
- Los valores de HbA1c se elevan significativamente a los 5 años.
- En la población estudiada el tiempo dentro de rangos de glucosa < 70 mg/dl y entre 70 y 99 mg/dl disminuye significativamente a los 5 años. En el caso de rangos >100 mg/dl, > 120 mg/dl y entre 100 – 139 mg/dl, el porcentaje aumenta significativamente tras 5 años de seguimiento.
 - Con respecto al sexo, en las mujeres se encontraron diferencias significativas en los rangos de 60 - 64 mg/dl y 75 - 94 mg/dl, disminuyendo en ambos y aumentando en 120 - 129 mg/dl y en 155 - 164 mg/dl a los 5 años. En los hombres solo se obtuvieron diferencias significativas en el rango de 70 - 74 mg/dl, disminuyendo a los 5 años.
 - Con respecto a la edad, entre 40 y 49 años existen diferencias significativas en los rangos: 70 - 99 mg/dl, 70 - 140 mg/dl disminuyendo en ambos; y aumentando en 140 - 180 mg/dl. En el resto de los grupos de edad no se encontraron diferencias significativas en los tiempos en rango.
- La glucosa media de la muestra, medida mediante monitorización continua de glucosa, se eleva significativamente a los 5 años.
- El tiempo dentro de rangos entre 175 - 180 mg/dl y > 180 mg/dl fue significativamente mayor en los sujetos en los que empeoró su estado glucémico a los 5 años frente a los que mantuvieron el estatus de normoglucesmia.
- Los valores de glucosa plasmática en ayunas no se modificaron significativamente a los 5 años, pero sí se obtuvo significación en la glucosa media y en AUC, pudiendo corresponder con un aumento de los valores posprandiales en relación con el envejecimiento.
- Los parámetros de variabilidad glucémica que mostraron diferencias significativas a los 5 años fueron: glucosa media, J-index, AUC, GRADE y LBGI.
- Las medidas de riesgo glucémico (GRADE y LBGI) fueron significativas a los 5 años, lo que puede mostrar un riesgo de disglucemia con el envejecimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) McKee T, McKee JR. Integración del metabolismo. En: McKee T, McKee JR. Bioquímica. Las bases moleculares de la vida 7e [Internet]. New York: McGraw-Hill Education; 2020 [revisión 2021; consultado 02 Jul 2021]. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.ezbusc.usc.gal/content.aspx?bookid=2971§ionid=251484394>
- (2) Barrett KE, Barman SM, Brooks HL, Yuan JJ. Visión general de la fisiología celular. En: Barrett KE, Barman SM, Brooks HL, Yuan JJ. Ganong Fisiología médica, 26a [Internet]. New York: McGraw-Hill Education; 2020 [revisión 2021; consultado 02 Jul 2021]. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.ezbusc.usc.gal/content.aspx?bookid=2954§ionid=248864208>
- (3) Fox S. Respiración y metabolismo celulares. En: Fox S. Fisiología humana, 14e [Internet]. New York: McGraw-Hill Education; 2017 [revisión 2021; consultado 04 Ago 2021]. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.ezbusc.usc.gal/content.aspx?bookid=2163§ionid=162708347>
- (4) Barrett KE, Barman SM, Brooks HL, Yuan JJ. Principios generales y producción de energía en fisiología médica. En: Barrett KE, Barman SM, Brooks HL, Yuan JJ. Ganong Fisiología médica, 26a [Internet]. New York: McGraw-Hill Education; 2020 [revisión 2021; consultado 02 Jul 2021]. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.ezbusc.usc.gal/content.aspx?bookid=2954§ionid=248863968>
- (5) McKee T, McKee JR. Carbohidratos. En: McKee T, McKee JR. Bioquímica. Las bases moleculares de la vida, 7e [Internet]. New York: McGraw-Hill Education; 2020 [revisión 2021; consultado 30 Jul 2021]. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.ezbusc.usc.gal/content.aspx?bookid=2971§ionid=250335489>
- (6) Judge A, Dodd MS. Metabolism. *Essays Biochem.* 2020; 64(4):607-647.
- (7) McKee T, McKee JR. Metabolismo de los carbohidratos. En: McKee T, McKee JR. Bioquímica. Las bases moleculares de la vida, 7e [Internet]. New York: McGraw-Hill Education; 2020 [revisión 2021; consultado 02 Jul 2021]. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.ezbusc.usc.gal/content.aspx?sectionid=250335704&bookid=2971&Resultclick=2> .
- (8) Mantzoros C. Insulin Action [Internet]. UpToDate [revisión 2020; consultado 02 Jul 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/insulin-action#H9636024>
- (9) Barrett KE, Barman SM, Brooks HL, Yuan JJ. Funciones endocrinas del páncreas y regulación del metabolismo de los carbohidratos. En: Barrett KE, Barman SM, Brooks HL,

Yuan JJ. Ganong Fisiología médica, 26a [Internet]. New York: McGraw-Hill Education; 2020 [revision 2021; consultado 02 Jul 2021]. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.ezbusc.usc.gal/content.aspx?sectionid=250024836&bookid=2954&Resultclick=2>

(10) Dodig S, Čepelak I, Pavić I. Hallmarks of senescence and aging. *Biochem Med (Zagreb)* 2019;29(3):030501.

(11) Ferrucci L, Gonzalez-Freire M, Fabbri E, Simonsick E, Tanaka T, Moore Z, et al. Measuring biological aging in humans: A quest. *Aging Cell* 2020;19(2):e13080.

(12) Ortiz GG, Árias-Merino ED, Velázquez-Brizuela IE, Pacheco-Moisés FP, Flores-Alvarado LJ, Torres-Sánchez ED, et al. Envejecimiento y metabolismo: cambios y regulación. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición* 2012;62(3):249-257.

(13) Al-Sofiani ME, Ganji SS, Kalyani RR. Body composition changes in diabetes and aging. *J Diabetes Complications* 2019;33(6):451-459.

(14) St-Onge MP, Gallagher D. Body composition changes with aging: the cause or the result of alterations in metabolic rate and macronutrient oxidation? *Nutrition* 2010;26(2):152-155.

(15) Ravera S, Podestà M, Sabatini F, Dagnino M, Cilloni D, Fiorini S, et al. Discrete Changes in Glucose Metabolism Define Aging. *Sci Rep* 2019;9(1):10347.

(16) Catic A. Cellular Metabolism and Aging. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2018;155:85-107.

(17) Szoke E, Shrayyef MZ, Messing S, Woerle HJ, van Haefen TW, Meyer C, et al. Effect of aging on glucose homeostasis: accelerated deterioration of beta-cell function in individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2008;31(3):539-543.

(18) Chia CW, Egan JM, Ferrucci L. Age-Related Changes in Glucose Metabolism, Hyperglycemia, and Cardiovascular Risk. *Circ Res* 2018;123(7):886-904.

(19) Menéndez Torre E, Tartón García T, Ortega Millán C, Fornos Pérez JA, García Mayor R, López Fernández ML. Recomendaciones 2012 de la Sociedad Española de Diabetes sobre la utilización de tiras reactivas para la medición de la glucemia capilar en personas con diabetes. *Avances en Diabetología* 2012;28(1):3-9.

(20) American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2022.

(21) Suh S, Kim JH. Glycemic Variability: How Do We Measure It and Why Is It Important? *Diabetes Metab J* 2015;39(4):273-282.

(22) Díaz Vidal, P. Estudio de la glucosa intersticial en población no diabética: valores de referencia y su variabilidad en relación con los estilos de vida y la edad [Tesis doctoral]; Santiago de Compostela: USC; 2018.

- (23) Freckmann G, Nichols JH, Hinzmann R, Klonoff DC, Ju Y, Diem P, et al. Standardization process of continuous glucose monitoring: Traceability and performance. *Clin Chim Acta* 2021;515:5-12.
- (24) Pazos-Couselo, M. Variabilidad glucémica y envejecimiento: Estudio de la monitorización continua de glucemia intersticial en Diabetes Mellitus tipo 2 [Tesis doctoral]; Santiago de Compostela: USC; 2014.
- (25) Campbell L, Pepper T, Shipman K. HbA1c: a review of non-glycaemic variables. *J Clin Pathol* 2019;72(1):12-19.
- (26) Borg R, Kuenen JC, Carstensen B, Zheng H, Nathan DM, Heine RJ, et al. Real-life glycaemic profiles in non-diabetic individuals with low fasting glucose and normal HbA1c: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study. *Diabetologia* 2010;53(8):1608-1611.
- (27) Beck RW, Connor CG, Mullen DM, Wesley DM, Bergenstal RM. The Fallacy of Average: How Using HbA1c Alone to Assess Glycemic Control Can Be Misleading. *Diabetes Care* 2017;40(8):994-999.
- (28) Srivastava RAK. Life-style-induced metabolic derangement and epigenetic changes promote diabetes and oxidative stress leading to NASH and atherosclerosis severity. *J Diabetes Metab Disord* 2018;17(2):381-391.
- (29) Kallio P, Pakkala K, Heinonen OJ, Tammelin T, Hirvensalo M, Telama R, et al. Physical Inactivity from Youth to Adulthood and Risk of Impaired Glucose Metabolism. *Med Sci Sports Exerc* 2018;50(6):1192-1198.
- (30) Zand A, Ibrahim K, Patham B. Prediabetes: Why Should We Care? *Methodist Debakey Cardiovasc J* 2018;14(4):289-297.
- (31) Cai X, Zhang Y, Li M, Wu JH, Mai L, Li J, et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ* 2020; 370:m2297.
- (32) International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 10th edn. 2021.
- (33) Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2019;127(S 01):S1-S7.
- (34) Guzmán-Juárez N, Madrigal-Bujaidar E. Revisión de las características clínicas, metabólicas y genéticas de la diabetes mellitus. *Bioquímica* 2003;28(2):15-23.
- (35) Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgrad Med J* 2016;92(1084):63-69.
- (36) Funk JL. Trastornos del páncreas endocrino. En: Hammer GD, McPhee SJ. *Fisiopatología de la enfermedad*, 8e [Internet]. New York: McGraw-Hill Education; 2015

[revisado 2021; consultado 04 Ago 2021]. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.ezbusc.usc.gal/content.aspx?bookid=2755§ionid=230416091#230416257>

(37) Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet* 2014;383(9911):69-82.

(38) Sociedad Española de Ginecología, Grupo Español de Diabetes y Embarazo. Diabetes mellitus y embarazo. Guía de práctica clínica actualizada 2021. *Progresos de obstetricia y ginecología: revista oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia* 2022;65(1):35-41.

(39) Bühling KJ, Kurzidim B, Wolf C, Wohlfarth K, Mahmoudi M, Wäscher C, et al. Introductory experience with the continuous glucose monitoring system (CGMS; Medtronic Minimed) in detecting hyperglycemia by comparing the self-monitoring of blood glucose (SMBG) in non-pregnant women and in pregnant women with impaired glucose tolerance and gestational diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112(10):556-560.

(40) Kanungo S, Wells K, Tribett T, El-Gharbawy A. Glycogen metabolism and glycogen storage disorders. *Ann Transl Med* 2018;6(24):474.

(41) Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol* 2007;13(18):2541-2553.

(42) Burda P, Hochuli M. Hepatic glycogen storage disorders: what have we learned in recent years? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18(4):415-421.

(43) Wang C, Lv L, Yang Y, Chen D, Liu G, Chen L, et al. Glucose fluctuations in subjects with normal glucose tolerance, impaired glucose regulation and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76(6):810-815.

(44) Ning F, Tuomilehto J, Pyörälä K, Onat A, Söderberg S, Qiao Q, et al. Cardiovascular disease mortality in Europeans in relation to fasting and 2-h plasma glucose levels within a normoglycemic range. *Diabetes Care* 2010;33(10):2211-2216.

(45) Radermecker RP, Sultan A, Piot C, Remy AS, Avignon A, Renard E. Continuous glucose monitoring as a tool to identify hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute coronary syndromes. *Diabet Med* 2009;26(2):167-170.

(46) Aronson D, Hammerman H, Kapeliovich MR, Suleiman A, Agmon Y, Beyar R, et al. Fasting glucose in acute myocardial infarction: incremental value for long-term mortality and relationship with left ventricular systolic function. *Diabetes Care* 2007;30(4):960-966.

(47) Derosa G, Salvadeo SA, Mereu R, D'Angelo A, Ciccarelli L, Piccinni MN, et al. Continuous glucose monitoring system in free-living healthy subjects: results from a pilot study. *Diabetes Technol Ther* 2009;11(3):159-169.

- (48) Shah VN, DuBose SN, Li Z, Beck RW, Peters AL, Weinstock RS, et al. Continuous Glucose Monitoring Profiles in Healthy Nondiabetic Participants: A Multicenter Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(10):4356-4364.
- (49) Nomura K, Saitoh T, Kim GU, Yamanouchi T. Glycemic Profiles of Healthy Individuals with Low Fasting Plasma Glucose and HbA1c. *ISRN Endocrinol* 2011;2011:435047.
- (50) Zhou J, Li H, Ran X, Yang W, Li Q, Peng Y, et al. Reference values for continuous glucose monitoring in Chinese subjects. *Diabetes Care* 2009;32(7):1188-1193.
- (51) Færch K, Alssema M, Mela DJ, Borg R, Vistisen D. Relative contributions of preprandial and postprandial glucose exposures, glycemic variability, and non-glycemic factors to HbA (1c) in individuals with and without diabetes. *Nutr Diabetes* 2018;8(1):38.
- (52) Mendes-Soares H, Raveh-Sadka T, Azulay S, Edens K, Ben-Shlomo Y, Cohen Y, et al. Assessment of a Personalized Approach to Predicting Postprandial Glycemic Responses to Food Among Individuals Without Diabetes. *JAMA Netw Open* 2019;2(2):e188102.
- (53) Fechner E, Op 't Eyndt C, Mulder T, Mensink RP. Diet-induced differences in estimated plasma glucose concentrations in healthy, non-diabetic adults are detected by continuous glucose monitoring-a randomized crossover trial. *Nutr Res* 2020;80:36-43.
- (54) Nichols GA, Hillier TA, Brown JB. Normal fasting plasma glucose and risk of type 2 diabetes diagnosis. *Am J Med* 2008;121(6):519-524.
- (55) Tirosch A, Shai I, Tekes-Manova D, Israeli E, Pereg D, Shochat T, et al. Normal fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes in young men. *N Engl J Med* 2005;353(14):1454-1462.
- (56) Engberg S, Vistisen D, Lau C, Glümer C, Jørgensen T, Pedersen O, et al. Progression to impaired glucose regulation and diabetes in the population-based Inter99 study. *Diabetes Care* 2009;32(4):606-611.
- (57) Anjana RM, Shanthi Rani CS, Deepa M, Pradeepa R, Sudha V, Divya Nair H, et al. Incidence of Diabetes and Prediabetes and Predictors of Progression Among Asian Indians: 10-Year Follow-up of the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES). *Diabetes Care* 2015;38(8):1441-1448.
- (58) Oliver NS, Toumazou C, Cass AE, Johnston DG. Glucose sensors: a review of current and emerging technology. *Diabet Med* 2009;26(3):197-210.
- (59) Henriques T, Munshi MN, Segal AR, Costa MD, Goldberger AL. "Glucose-at-a-Glance": New Method to Visualize the Dynamics of Continuous Glucose Monitoring Data. *J Diabetes Sci Technol* 2014;8(2):299-306.
- (60) Chehregosha H, Khamseh ME, Malek M, Hosseinpanah F, Ismail-Beigi F. A View Beyond HbA1c: Role of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Ther* 2019;10(3):853-863.

- (61) Boutati EI, Raptis SA. Self-monitoring of blood glucose as part of the integral care of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32 Suppl 2(Suppl 2):205-210.
- (62) Heinemann L. Measuring glucose concentrations: daily practice, current and future developments. *J Diabetes Sci Technol* 2008;2(4):710-717.
- (63) Heinemann L, Stuhr A, Brown A, Freckmann G, Breton MD, Russell S, et al. Self-measurement of Blood Glucose and Continuous Glucose Monitoring - Is There Only One Future? *Eur Endocrinol* 2018;14(2):24-29.
- (64) Klonoff DC, Ahn D, Drincic A. Continuous glucose monitoring: A review of the technology and clinical use. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;133:178-192.
- (65) Akintola AA, Noordam R, Jansen SW, de Craen AJ, Ballieux BE, Cobbaert CM, et al. Accuracy of Continuous Glucose Monitoring Measurements in Normo-Glycemic Individuals. *PLoS One* 2015;10(10):e0139973.
- (66) Galindo RJ, Aleppo G. Continuous glucose monitoring: The achievement of 100 years of innovation in diabetes technology. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;170:108502.
- (67) Mazze RS, Strock E, Wesley D, Borgman S, Morgan B, Bergenstal R, et al. Characterizing glucose exposure for individuals with normal glucose tolerance using continuous glucose monitoring and ambulatory glucose profile analysis. *Diabetes Technol Ther* 2008;10(3):149-159.
- (68) Didyuk O, Econom N, Guardia A, Livingston K, Klueh U. Continuous Glucose Monitoring Devices: Past, Present, and Future Focus on the History and Evolution of Technological Innovation. *J Diabetes Sci Technol* 2021;15(3):676-683.
- (69) Muñoz Velandia, OM. Variabilidad glucémica determinada por monitorización continua de glucosa y su aplicación clínica [Tesis doctoral];Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana. 2018.
- (70) Hill NR, Oliver NS, Choudhary P, Levy JC, Hindmarsh P, Matthews DR. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technol Ther* 2011;13(9):921-928.
- (71) Sáez P, Gómez-Peralta F. Glucosa y HbA1c en el laboratorio y como point-of-care testing en diferentes entornos clínicos; 2019.
- (72) Wójcicki JM. "J"-index. A new proposition of the assessment of current glucose control in diabetic patients. *Horm Metab Res* 1995;27(1):41-42.
- (73) Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(3):221-230.

- (74) Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019;42(8):1593-1603.
- (75) Nguyen M, Han J, Spanakis EK, Kovatchev BP, Klonoff DC. A Review of Continuous Glucose Monitoring-Based Composite Metrics for Glycemic Control. *Diabetes Technol Ther* 2020;22(8):613-622.
- (76) Fabris C, Patek SD, Breton MD. Are Risk Indices Derived From CGM Interchangeable With SMBG-Based Indices?. *J Diabetes Sci Technol* 2015;10(1):50-59.
- (77) Pazos-Couselo M, Portos-Regueiro C, González-Rodríguez M, García-Lopez JM, Alonso-Sampredro M, Rodríguez-González R, et al. Aging of glucose profiles in an adult population without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;188:109929.
- (78) INE. Población por municipios, sexo y edad (año a año) [Internet]. Consultado: 26 Sep 2022. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t20/e244/avance/p02/10/&file=1mun00.px&L=0>.
- (79) Carballada AM. Origen y evolución del Municipio de A Estrada (Pontevedra): factores geográficos y condicionantes históricos. *A Estrada: Miscelánea histórica e cultural: Museo Manuel Reimóndez Portela*; 2000.165-192.
- (80) Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, Miedema K, Barr JR, Goodall I, et al. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. *Clin Chem* 2004;50(1):166-174.
- (81) R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. 2022; Disponible en: <https://www.R-project.org/>.
- (82) Wickham H. *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*: Springer International Publishing; 2016.
- (83) Wood SN. *Generalized Additive Models: An Introduction with R*. 2nd ed. New York; 2017.
- (84) Zhou J, Li H, Ran X, Yang W, Li Q, Peng Y, et al. Establishment of normal reference ranges for glycemic variability in Chinese subjects using continuous glucose monitoring. *Med Sci Monit* 2011;17(1):CR9-13.
- (85) Sofizadeh S, Pehrsson A, Ólafsdóttir AF, Lind M. Evaluation of Reference Metrics for Continuous Glucose Monitoring in Persons Without Diabetes and Prediabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2022;16(2):373-382.
- (86) Bailey R, Calhoun P, Bergenstal RM, Beck RW. Assessment of the Glucose Management Indicator Using Different Sampling Durations. *Diabetes Technol Ther* 2023; 25(2):148-150.

- (87) Chen C, Liu K, Hsu C, Chang H, Chung H, Liu J, et al. Healthy lifestyle and normal waist circumference are associated with a lower 5-year risk of type 2 diabetes in middle-aged and elderly individuals: Results from the healthy aging longitudinal study in Taiwan (HALST). *Medicine (Baltimore)* 2017;96(6):e6025.
- (88) Zhang X, Liu J, Shao S, Yang Y, Qi D, Wang C, et al. Sex Differences in the Prevalence of and Risk Factors for Abnormal Glucose Regulation in Adults Aged 50 Years or Older With Normal Fasting Plasma Glucose Levels. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;11:531796.
- (89) DuBose SN, Li Z, Sherr JL, Beck RW, Tamborlane WV, Shah VN. Effect of Exercise and Meals on Continuous Glucose Monitor Data in Healthy Individuals Without Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2021;15(3):593-599.
- (90) Stuenkel CA. Menopause, hormone therapy and diabetes. *Climacteric* 2017;20(1):11-21.
- (91) Farahmand M, Bahri Khomamid M, Rahmati M, Azizi F, Ramezani Tehrani F. Aging and changes in adiposity indices: the impact of menopause. *J Endocrinol Invest* 2022; 45(1):69-77.
- (92) Muka T, Asllanaj E, Avazverdi N, Jaspers L, Stringa N, Milic J, et al. Age at natural menopause and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetologia* 2017; 60(10):1951-1960.
- (93) Bermingham KM, Linenberg I, Hall WL, Kadé K, Franks PW, Davies R, et al. Menopause is associated with postprandial metabolism, metabolic health and lifestyle: The ZOE PREDICT study. *EBioMedicine* 2022;85:104303.
- (94) Wu Y, Ding Z, Wu J, Wang Y, Zhang S, Wen Y, et al. Increased glycemic variability associated with a poor 30-day functional outcome in acute intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 2018;129(4):861-869.
- (95) Akirov A, Diker-Cohen T, Masri-Iraqi H, Shimon I. High Glucose Variability Increases Mortality Risk in Hospitalized Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(7):2230-2241.
- (96) Xia J, Xu J, Li B, Liu Z, Hao H, Yin C, et al. Association between glycemic variability and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE) in patients with acute coronary syndrome during 30-day follow-up. *Clin Chim Acta* 2017;466:162-166.
- (97) Bardia A, Khabbaz K, Mueller A, Mathur P, Novack V, Talmor D, et al. The Association Between Preoperative Hemoglobin A1C and Postoperative Glycemic Variability on 30-Day Major Adverse Outcomes Following Isolated Cardiac Valvular Surgery. *Anesth Analg* 2017; 124(1):16-22.
- (98) Zhou Z, Sun B, Huang S, Zhu C, Bian M. Glycemic variability: adverse clinical outcomes and how to improve it?. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19:102.

(99) Fox LA, Beck RW, Xing D, Juvenile Diabetes Research Foundation. Variation of interstitial glucose measurements assessed by continuous glucose monitors in healthy, nondiabetic individuals. *Diabetes Care* 2010;33(6):1297-1299.

(100) DuBose SN, Kanapka LG, Bradfield B, Sooy M, Beck RW, Steck AK. Continuous Glucose Monitoring Profiles in Healthy, Nondiabetic Young Children. *J Endocr Soc* 2022; 6(6):bvac060.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Rutas metabólicas.Esquematización de los procesos de catabolismo y anabolismo	20
Figura 2. Fuentes de energía y su utilidad en el organismo	22
Figura 3. Metabolismo de la glucosa	23
Figura 4. Efectos de la insulina	24
Figura 5. Efectos del glucagón	24
Figura 6. Efectos del envejecimiento	26
Figura 7. Medición de glucosa capilar	27
Figura 8. Equipo de monitorización continua de glucosa intersticial retrospectivo	28
Figura 9. Factores de riesgo y complicaciones relacionadas con la prediabetes	30
Figura 10. Algoritmo de diagnóstico de diabetes gestacional	33
Figura 11. Complicaciones de la diabetes mellitus	34
Figura 12. Evolución tecnológica de la medición de glucosa	38
Figura 13. Medición de glucosa capilar	40
Figura 14. Equipo de monitorización continua de glucosa retrospectivo	41
Figura 15. Dispositivo de monitorización continua de glucosa en tiempo real	41
Figura 16. Dispositivo de monitorización intermitente de glucosa intersticial	42
Figura 17. Diagrama de selección de la muestra AEGIS-1	55
Figura 18. Diagrama de selección de la muestra AEGIS-2	56
Figura 19. Contacto con el sujeto y primera visita	57
Figura 20. Zonas de punción del sensor	60
Figura 21. Conexión iPro2 con sensor Enlite	60
Figura 22. Etapas de ambos estudios	63
Figura 23. Distribución de los valores de glucosa, obtenidos por monitorización continua de glucosa, por rangos	74
Figura 24. Distribución de los valores de glucosa por rangos en mujeres	75
Figura 25. Distribución de los valores de glucosa por rangos en hombres	75
Figura 26. Gráfico de cajas y bigotes para los índices que mostraron diferencias significativas entre AEGIS-1 y AEGIS-2	77
Figura 27. Gráfico de densidad de los índices que mostraron diferencias estadísticamente significativas entre AEGIS-1 y AEGIS-2	78
Figura 28. Diferencias entre AEGIS-1 y AEGIS-2 ajustadas por edad	79
Figura 29. Datos de monitorización continua de glucosa al inicio y a los 5 años en un varón estudiado	86
Figura 30. Datos de monitorización continua de glucosa al inicio y a los 5 años en una mujer estudiada	86

ÍNDICE DE TABLAS

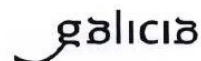
Tabla 1. Criterios diagnósticos ADA para prediabetes y diabetes	30
Tabla 2. Comparativa entre valores glucémicos normales y valores diagnósticos de prediabetes y diabetes	35
Tabla 3. Estratificación de la muestra por grupos de edad	68
Tabla 4. Clasificación de los participantes por sexo y grupo de edad.....	68
Tabla 5. Porcentaje de días completados de monitorización en ambos periodos	69
Tabla 6. Índice de Masa Corporal (kg/m ²) en función de grupos de edad y periodo de monitorización	69
Tabla 7. Estratificación de la muestra en ambas monitorizaciones en relación con la clasificación de su IMC en normopeso, sobrepeso y obesidad	70
Tabla 8. Variables antropométricas y evolución de estado glucémico: perímetro de cintura (cm).....	70
Tabla 9. Variables antropométricas y evolución de estado glucémico: perímetro de cadera (cm).....	70
Tabla 10. Evolución del estatus glucémico tras 5 años	71
Tabla 11. Evolución de las variables bioquímicas [Hemoglobina glicosilada (HbA1c) y glucosa plasmática en ayunas (GPA)] en ambas monitorizaciones	71
Tabla 12. Características bioquímicas y etarias según evolución del estado glucémico.....	71
Tabla 13. Porcentaje (%) de valores de glucosa durante monitorización continua de glucosa en diferentes rangos al inicio y a los 5 años	72
Tabla 14. Datos de monitorización continua de glucosa y porcentaje (%) de valores en diferentes rangos de glucosa al inicio y a los 5 años	73
Tabla 15. Datos de MCG en relación con el estado glucémico tras 5 años.....	74
Tabla 16. Comparación entre parámetros de variabilidad entre AEGIS-1 y AEGIS-2.....	76
Tabla 17. Medidas resumen para comparación de métricas obtenidas en AEGIS-1 y 2 con artículos de monitorización en normoglucémicos	87

ANEXOS

ANEXO 1. CEIC 2012/025



Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia
 Edificio Administrativo de San Lázaro
 15781 SANTIAGO DE COMPOSTELA
 Tlf: 881 546425 Fax: 881 541804
 ceic@sergas.es



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE GALICIA

Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 26/04/2012 el estudio:

Título: Niveles de hemoglobina glicosilada y gap de glicación en relación con estilos de vida y las enfermedades prevalentes en la población general adulta

Promotor: Francisco Gude Sampedro

Código de Registro CEIC de Galicia: 2012/025

Y que este Comité de conformidad con sus Procedimientos Normalizados de Trabajo y tomando en cuenta los requisitos éticos, metodológicos y legales exigibles a los estudios de investigación con seres humanos, sus muestras o registros, emite un **DICTAMEN FAVORABLE** al estudio propuesto y que se llevará a cabo en:

Centros	Investigadores principal y colaborador
C.H. Universitario de Santiago	Francisco Gude Sampedro
C.S. A Estrada	Juan José Sánchez Castro

En Santiago de Compostela a 03 de mayo de 2012
 La Secretaria

Paula M. López Vázquez



ANEXO 2. CEIC 2016/240



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

Secretaría Técnica
Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia
Secretaría Xeral, Consellería de Sanidade
Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tel: 881 546425; ceic@sergas.es



DITAME DO COMITÉ DE ÉTICA DA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Juan Manuel Vázquez Lago, Secretario do Comité de Ética da Investigación de Santiago-Lugo

CERTIFICA:

Que este Comité avaliou na súa reunión do día 24/05/2016 o estudo:

Título: Predicción del riesgo de diabetes tipo 2 a partir de los datos obtenidos mediante monitorización continua de la glucosa. Estudio poblacional de seguimiento

Promotor: Francisco Gude Sampedro

Tipo de estudo: Outros

Código de Rexistro: 2016/240

E, tomando en consideración as seguintes cuestións:

- A pertinencia do estudo, tendo en conta o coñecemento dispoñible, así coma os requisitos legais aplicables, e en particular a Lei 14/2007, de investigación biomédica, o Real Decreto 1716/2011, de 18 de novembro, polo que se establecen os requisitos básicos de autorización e funcionamento dos biobancos con fins de investigación biomédica e do tratamento das mostras biolóxicas de orixe humana, e se regula o funcionamento e organización do Rexistro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, a ORDE SAS/3470/2009, de 16 de decembro, pola que se publican as Directrices sobre estudos Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano, e o RD 1090/2015, de 4 de decembro, polo que se regulan os ensaios clínicos con medicamentos, os Comités de Ética da Investigación con medicamentos e Rexistro Español de Estudos Clínicos
- A idoneidade do protocolo en relación cos obxectivos do estudo, xustificación dos riscos e molestias previsibles para o suxeito, así coma os beneficios esperados.
- Os principios éticos da Declaración de Helsinki vixente.
- Os Procedementos Normalizados de Traballo do Comité.

Emite un **INFORME FAVORABLE** para a realización do estudo polo/a investigador/a do centro:

Centros	Investigadores Principais
C.H. Universitario de Santiago	Francisco Gude Sampedro

En Santiago de Compostela, a 24 de maio de 2016

O secretario



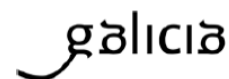
Juan M. Vázquez Lago

ANEXO 3. CEIC 2018/393



XUNTA DE GALICIA
 CONSELLERÍA DE SANIDADE
 Secretaría Xeral Técnica

Secretaría Técnica
 Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia
 Secretaría Xeral, Consellería de Sanidade
 Edificio Administrativo San Lázaro
 15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
 Tel. 881546425. Correo-e. ceic@sergas.es



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Cristina Márquez Riveras, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo,

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 19/07/18 el estudio:

Título: Efecto del envejecimiento en los perfiles de glucosa de una población adulta sin diabetes

Versión:

Promotor/a: Marcos Pazos Couselo

Investigador/a: Marcos Pazos Couselo

Código de Registro: 2018/393

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos legales aplicables y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un dictamen **FAVORABLE** para la realización del citado estudio.



Documento firmado digitalmente por:
 Márquez Riveras, Cristina: 23/07/2018 13:17
 D4G4-BOAH-OFR8-7G15-3234-4634-908

ANEXO 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO AEGIS-1

Anexo 4.1 Consentimiento informado AEGIS-1 Castellano

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: Inflamación, niveles de hemoglobina glicosilada y gap de glicación en relación con estilos de vida y las enfermedades prevalentes en la población general adulta

Yo, [nombre y apellidos]

- He leído la hoja de información como participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, pude conversar con [nombre del investigador] y hacer todas las preguntas necesarias para comprender las condiciones del mismo.
- Considero que he recibido suficiente documentación sobre el estudio.
- Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que ésta repercuta en mis cuidados médicos.
- Accedo a que se utilicen mis datos y muestras en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Respecto a la conservación y utilización futura de las muestras detalladas en las hojas de información al participante,

- NO accedo que las muestras sean conservadas una vez terminado el presente estudio
- Accedo que las muestras se conserven una vez terminado el estudio en el BIOBANCO del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago en las condiciones mencionadas en la hoja de información.

En cuanto a los resultados de las pruebas realizadas,

- DESEO conocer los resultados de mis pruebas
- NO DESEO conocer los resultados de mis pruebas

el/la participante,
[Firma del participante]

el/la investigador/a,
[Firma del/a investigador/a]

Firmado: [nombre y apellidos del/a participante]
Fecha: [fecha de la firma del/a]

Firmado: [nombre y apellidos del/a investigador/a]
Fecha: [fecha de la firma del/a investigador/a]

Anexo 4.2 Consentimiento informado AEGIS-1 Galego

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA A PARTICIPACIÓN NUN ESTUDO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: **Inflamación, niveis de hemoglobina glicosilada e gap de glicación en relación con estilos de vida e as enfermidades prevalentes na poboación xeral adulta**

Eu, [nome e apelidos]

- Lin a folia de información ao participante do estudo arriba mencionado que se me entregou, puiden conversar con [nome do investigador] e facer todas as preguntas sobre o estudo necesarias para comprender as súas condicións e considero que recibín suficiente información sobre o estudo.
- Comprendo que a miña participación é voluntaria, e que podó retirarme do estudo cando queira, sen ter que dar explicacións e sen que isto repercuta nos meus coidados médicos.
- Accedo a que se utilicen os meus datos nas condicións detalladas na folia de información ao participante.
- Presto libremente a miña conformidade para participar no estudo.

Respecto á conservación e utilización futura dos datos e/ou mostras detallada nas follas de información ao participante,

- NON accedo que os meus datos e/ou mostras sexan conservados unha vez terminado o presente estudo
- Accedo que os meus datos e/ou mostras se conserven unha vez terminado o estudo en el BIOBANCO del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago nas condicións mencionadas na folia de información.

En canto aos resultados das probas realizadas,

- DESEXO coñecer os resultados das miñas probas
- NON DESEXO coñecer os resultados das miñas probas

O/a participante,
[Sinatura do/a participante]

O/a investigador/a,
[Sinatura do/a investigador/a]

Asdo.: [nome e apelidos do/a participante]
Data: [data da sinatura do/a participante]

Asdo.: [nome e apelidos do/a investigador/a]
Data: [data da sinatura do/a investigador/a]

ANEXO 5. CONSENTIMIENTO INFORMADO AEGIS-2

Anexo 5.1 Consentimiento informado AEGIS-2 Castellano

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: **Predicción del riesgo de diabetes tipo 2 a partir de los datos obtenidos mediante monitorización continua de la glucosa. Estudio poblacional de seguimiento.**

Yo, [nombre y apellidos]

- He leído la hoja de información como participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, pude conversar con [nombre del investigador] y hacer todas las preguntas necesarias para comprender las condiciones del mismo.
- Considero que he recibido suficiente documentación sobre el estudio.
- Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que ésta repercuta en mis cuidados médicos.
- Accedo a que se utilicen mis datos y muestras en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Respecto a la conservación y utilización futura de las muestras detalladas en las hojas de información al participante,

- NO accedo que las muestras sean conservadas una vez terminado el presente estudio
- Accedo que las muestras se conserven una vez terminado el estudio en el BIOBANCO del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago en las condiciones mencionadas en la hoja de información.

En cuanto a los resultados de las pruebas realizadas,

- DESEO conocer los resultados de mis pruebas
- NO DESEO conocer los resultados de mis pruebas

el/la participante,
[Firma del participante]

el/la investigador/a,
[Firma del/a investigador/a]

Firmado: [nombre y apellidos del/a participante]
Fecha: [fecha de la firma del/a]

Firmado: [nombre y apellidos del/a investigador/a]
Fecha: [fecha de la firma del/a investigador/a]

Anexo 5.2 Consentimiento informado AEGIS-2 Galego

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA A PARTICIPACIÓN NUN ESTUDO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: **Predición do risco de diabetes tipo 2 a partir dos datos obtidos mediante monitorización continua da glicosa. Estudo poboacional de seguimento.**

Eu, [nome e apelidos]

- Lin a folla de información ao participante do estudo arriba mencionado que se me entregou, puiden conversar con [nome do investigador] e facer todas as preguntas sobre o estudo necesarias para comprender as súas condicións e considero que recibín suficiente información sobre o estudo.
- Comprendo que a miña participación é voluntaria, e que podo retirarme do estudo cando queira, sen ter que dar explicacións e sen que isto repercuta nos meus coidados médicos.
- Accedo a que se utilicen os meus datos nas condicións detalladas na folla de información ao participante.
- Presto libremente a miña conformidade para participar no estudo.

Respecto á conservación e utilización futura dos datos e/ou mostras detallada nas follas de información ao participante,

- NON accedo que os meus datos e/ou mostras sexan conservados unha vez terminado o presente estudo
- Accedo que os meus datos e/ou mostras se conserven unha vez terminado o estudo en el BIOBANCO del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago nas condicións mencionadas na folla de información.

En canto aos resultados das probas realizadas,

- DESEXO coñecer os resultados das miñas probas
- NON DESEXO coñecer os resultados das miñas probas

O/a participante,
[Sinatura do/a participante]

O/a investigador/a,
[Sinatura do/a investigador/a]

Asdo.: [nome e apelidos do/a participante]
Data: [data da sinatura do/a participante]

Asdo.: [nome e apelidos do/a investigador/a]
Data: [data da sinatura do/a investigador/a]

ANEXO 6. HOJA DE INFORMACIÓN AEGIS-1**Anexo 6.1 Hoja de información AEGIS-1 Castellano****HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN****TÍTULO: Inflamación, niveles de hemoglobina glicosilada y gap de glicación en relación con estilos de vida y las enfermedades prevalentes en la población general adulta****INVESTIGADORES:** Arturo González Quintela, Francisco Gude Sampedro

Este documento tiene como objetivo proporcionar información sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. Este estudio se lleva a cabo en el Centro de Salud de A Estrada y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia.

Si usted decide participar, debe recibir información personalizada del investigador, leer este documento y hacer todas las preguntas que usted necesite para comprender todos los detalles al respecto. Si lo desea, usted puede llevarse el documento para verlo con otras personas, y tomarse el tiempo necesario para decidir si participa o no. La participación en este estudio es completamente voluntaria. Vd puede decidir no participar, o si se acepta, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento sin obligación de dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afecta a la relación con su médico ni a la asistencia a la que tiene derecho.

¿Cuál es el propósito del estudio?

En este estudio se quiere investigar si los niveles de inflamación y de hemoglobina glicosilada, una sustancia que normalmente se mide en la sangre de los diabéticos, está relacionado con estilos de vida (dieta, tabaco y alcohol), y enfermedades comunes en la población adulta.

Este proyecto también incluye el almacenamiento de muestras de ADN en las condiciones legales del Biobanco del Hospital Universitario (CHUS).

¿Por qué he sido elegido para participar en el estudio?

La selección de los invitados a participar depende de algunos de los criterios que se describen en el protocolo de investigación. Muy brevemente, comentar que Vd fue seleccionado al azar de entre las personas mayores de 18 años con domicilio en A Estrada, y con su médico de cabecera en el centro de salud de A Estrada.

Se espera que 1.500 personas participen en este estudio.

¿En qué consiste mi participación?

El esquema de trabajo incluirá un cuestionario, exploración médica, análisis de sangre y análisis de los niveles de azúcar mediante un dispositivo que llevará durante una semana. Además, se almacenarán muestras de suero y ADN en el Biobanco del CHUS.

El diseño del estudio es transversal con seguimiento posterior a los 5 y 10 años utilizando los registros de población para la determinación de eventos (mortalidad). Si usted decide participar, le pediremos que acuda en ayunas al Centro de Salud para hacer analítica de sangre, una muestra de orina, se le realizarán una serie de preguntas sobre su salud y una exploración médica, que incluye un electrocardiograma. Además, se le pondrá un dispositivo para monitorizar el azúcar durante una semana, y que irá adherido a la piel de su abdomen. Con este dispositivo puede trabajar, ducharse, y en general realizar todas las

actividades habituales diarias. Después de una semana debe regresar al Centro de Salud para retirar este dispositivo, y se le preguntará acerca de su evaluación sobre el mismo.

El investigador puede decidir terminar el estudio antes de la fecha prevista o suspender su participación por la aparición de nueva información o por razones de seguridad o por incumplimiento de los procedimientos del estudio.

¿Qué riesgos o inconvenientes tiene?

Los inconvenientes que puede causar su participación se derivan de la necesidad de llevar a cabo exploraciones y cuestionarios. Todo ello requiere un tiempo que estimamos tendrá una duración de una hora. También será necesario realizar análisis de sangre venosa obtenida después de una punción en el brazo, lo cual puede causar un pequeño hematoma en el sitio de la punción.

La colocación del dispositivo para medir el azúcar también supone un pequeño pinchazo en el abdomen con una pequeña aguja de teflón (no metálica), y que debe llevar durante una semana. En algunos casos se puede producir algún tipo de molestia o picazón de la piel en la zona, que es pasajero y desaparece al retirar la aguja. También debe saber que estas exploraciones no forman parte de la práctica clínica habitual

Siempre para cualquier inconveniente que pueda surgir, se puede contactar con cualquiera de los miembros del equipo de investigación o con su médico.

Si durante el transcurso del estudio se conocen datos relevantes que afectan a la relación entre riesgo y beneficio de su participación, se le notificará para que pueda decidir continuar o abandonar.

¿Obtendré algún beneficio por participar?

No se espera que Vd. obtenga un beneficio directo de su participación en el estudio. Se desconoce si este estudio será de utilidad, y esa es la razón por la que se hace. El único beneficio esperable, si el estudio resulta de utilidad, es la esperanza de que en el futuro sea de aplicación en la diabetes y otros trastornos relacionados.

¿Qué pasa con el embarazo y la lactancia?

La participación en este estudio no supone ningún tratamiento o intervención que suponga un riesgo a un posible embarazo o contraíndique la lactancia.

¿Recibiré la información obtenida en el estudio?

Usted puede obtener los resultados de las pruebas y exploraciones en caso de que lo solicite. Estos resultados serán puestos a disposición de su médico de familia, quien será el que interprete los resultados.

¿Se publicarán los resultados de este estudio?

Los resultados de este estudio serán publicados en revistas científicas de difusión, pero no transmitirá ningún dato que pueda conducir a la identificación de los participantes.

¿Cómo se protegerá la confidencialidad de mis datos?

El tratamiento, la comunicación y la transferencia de sus datos será de acuerdo con lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de protección de datos personales. En todo momento, Vd. puede acceder a sus datos, corregirlos o cancelarlos.

Sólo el equipo de investigación, y las autoridades sanitarias, que tienen el deber de mantener la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos por el estudio. Puede

ser transmitida a terceros información que no permita ser identificado. En el caso de que cualquier información sea transmitida a otros países, habrá un nivel de protección de datos equivalente como mínimo, al exigido por la normativa de nuestro país.

¿Qué pasará con las muestras obtenidas?

Sus muestras y datos serán guardados de forma:

-**Codificada**, que significa que tienen un código que se pueden relacionar, a través de la información, para identificar al donante. Esta información es responsabilidad del investigador principal y sólo pueden acceder a ella los miembros del equipo de investigación.

-Las muestras serán utilizadas para este estudio por el equipo investigador. Siendo el responsable de las mismas el investigador principal.

-Una vez terminado el estudio, las muestras si Ud. lo consiente serán donadas al Biobanco del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago identificadas de forma codificada. Las muestras podrán ser utilizadas para futuros estudios de investigación aprobados por el Comité de Ética de Investigación. Ud. podrá dirigirse al responsable del biobanco en cualquier momento para solicitar la destrucción de la misma. En el tratamiento y conservación de las mismas se cumplirá lo establecido en la Ley 14/2007 de Investigación biomédica y el R.D 1716/2011, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica.

¿Qué pasará si hay alguna consecuencia negativa de mi participación?

No se prevé ningún riesgo por la mera participación en el estudio.

¿Hay intereses económicos en este estudio?

Esta investigación se puede realizar gracias a fondos proporcionados por el Instituto de Salud Carlos III y la Dirección de I+D de Galicia.

Los investigadores no reciben una compensación económica por su dedicación al estudio.

Vd. no recibirá dinero alguno por su participación.

Es posible que de los resultados del estudio se deriven productos comerciales y patentes. En este caso, Vd. no participaría en los beneficios económicos que puedan derivarse.

¿Quién puede darme más información?

Puede ponerse en contacto con el Dr Rey en el teléfono 986-572063 para más información.

Muchas gracias por su cooperación.

Anexo 6.2 Hoja de información AEGIS-1 Galego.

FOLLA DE INFORMACIÓN AO/Á PARTICIPANTE NUN ESTUDO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: Inflamación, niveles de hemoglobina glicosilada e gap de glicación en relación con estilos de vida e as enfermidades prevalentes na poboación xeral adulta

INVESTIGADOR: Arturo González Quintela, Francisco Gude Sampedro

Este documento ten por obxecto ofrecerlle información sobre un **estudo de investigación** no que se lle invita a participar. Este estudo se está a realizar no Centro de Saúde de A Estrada e foi aprobado polo Comité Ético de Investigación Clínica de Galiza.

Se decide participar no mesmo, debe recibir información personalizada do investigador, **ler antes este documento** e facer todas as preguntas que precise para comprender os detalles sobre o mesmo. Se así o desexa, pode levar o documento, consúltalo con outras persoas, e tomar o tempo necesario para decidir se participar ou non.

A participación neste estudo é completamente **voluntaria**. Vd. pode decidir non participar ou, se acepta facelo, cambiar de parecer retirando o consentimento en calquera momento sen obriga de dar explicacións. Asegurámoslle que esta decisión non afectará á relación co seu médico nin á asistencia sanitaria á que Vd. ten dereito.

Cal é o propósito do estudo?

Neste estudo quérese investigar se os niveis da hemoglobina glicosilada, unha sustancia que se mide habitualmente na sangue dos diabéticos, ten relación cos estilos de vida (dieta, consumo de tabaco e alcol), e enfermidades frecuentes na poboación adulta.

Por que me ofrecen participar a min?

A selección das persoas invitadas a participar depende duns criterios que están descritos no protocolo da investigación. Moi brevemente, vostede resultou seleccionado o azar de entre as persoas maiores de 18 anos do municipio da Estrada, e ter o seu médico de cabeceiro no centro de Saúde de A Estrada.

Espérase que participen 1500 persoas neste estudo.

En que consiste a miña participación?

O esquema de traballo incluírá realizar un cuestionario, exploración médica e análises de sangue e monitorización dos niveis de azucre cun aparato durante unha semana. Ademais, almacenaranse mostras de soro no Biobanco do CHUS. O deseño do estudo é transversal con posible posterior seguimento a 5 e 10 anos utilizando os rexistros da poboación para a determinación de eventos (mortalidade).

Se vostede decide participar, pedirémoslle que acuda ao Centro de Saúde un día en xaxún, para facer análises de sangue, recoller unha mostra de ouriña, facer unha serie de preguntas sobre a súa saúde, e unha exploración médica, que inclúe un electrocardiograma. Ademais se lle colocará un monitor de azucre que levará durante unha semana, adherido á pel da súa barriga. Con este dispositivo pode traballar, ducharse, e en xeral tódalas actividades da súa vida diaria. O cabo dunha semana deberá acudir novamente ao Centro de Saúde para retirar este aparato, e preguntar acerca da súa valoración sobre o mesmo.

O promotor ou o investigador poden decidir finalizar o estudo antes do previsto ou interromper a súa participación por aparición de nova información relevante, por motivos de seguridade, ou por incumprimento dos procedementos do estudo.

Que riscos ou inconvenientes ten?

Pode ser motivo de molestia, o tempo (aproximadamente unha hora) que se precisa para a realización de exploracións e cuestionarios. Tamén será preciso realizar toma de sangue venosa polo que se fará unha punción nun brazo, que pode causar un pequeno hematoma no lugar da punción.

A colocación do dispositiva para medir o azucre, supón un pequeno pinchazo na barriga cunha pequena agulla de teflón (non metálica), que deberá levar durante unha semana. En algún casos puidérase presentar algún molestia do tipo de picazón ou irritación na pel da zona, que é pasaxeiro e desaparece ao retirar a agulla. Sempre pode consultar calquera molestia que se presente con algún dos membros do equipo investigador ou co seu médico de cabeceira. Tamén debe saber que estas exploracións non forman parte da práctica habitual

Se durante o transcurso do estudo se coñecera información relevante que afecte á relación entre o risco e o beneficio da participación, se lle transmitirá para que poida decidir abandonar ou continuar.

Obterei algún beneficio por participar?

Non se espera que Vd. obteña beneficio directo por participar no estudo. Descoñécese se este estudo será útil, e por iso se quere investigar. O único beneficio buscado, por tanto, é descubrir a súa utilidade, coa esperanza de que no futuro teña aplicación na diabetes e en outras alteracións relacionadas.

Que pasa co embarazo e coa lactación?

A participación neste estudo non supón ningún tratamento ou intervención que teña relación nin engada risco a unha posible situación de embarazo ou lactación.

Recibirei a información que se obteña do estudo?

Poderá recibir os resultados das probas que se lle practiquen se así o solicita. Estes resultados serán postos a disposición do seu médico de cabeceiro, quen será o que os interprete.

Publicaránse os resultados deste estudo?

Os resultados deste estudo serán publicados en publicacións científicas para a súa difusión, pero non se transmitirá ningún dato que poida levar á identificación dos participantes.

Como se protexerá a confidencialidade dos meus datos?

O tratamento, comunicación e cesión dos seus datos farase conforme ao disposto pola Lei Orgánica 15/1999, de 13 de decembro, de protección de datos de carácter persoal. En todo momento, Vd. poderá acceder aos seus datos, corrixilos ou cancelalos.

Só o equipo investigador, e as autoridades sanitarias, que teñen deber de gardar a confidencialidade, terán acceso a todos os datos recollidos polo estudo. Poderase transmitir a terceiros información que non poida ser identificada. No caso de que algunha información sexa transmitida a outros países, realizarase cun nivel de protección dos datos equivalente, como mínimo, ao esixido pola normativa do noso país.

Que ocorrerá coas mostras obtidas? As súas mostras e os datos asociados serán gardados de forma:

-**Codificada**, que quere dicir que posúen un código que se pode relacionar, mediante unha información, coa identificación do doador. Esta información está a cargo do investigador principal e só poden acceder a ela os membros do equipo investigador.

-As mostras serán utilizadas para este estudo por lo equipo investigador. Sendo responsable das mesmas o investigador principal.

-Unha vez rematado o estudo, as mostras si Vd. o consinte serán doadas ao Biobanco do Complexo Hospitalario Universitario de Santiago identificadas de forma codificada. As mostras poderán ser utilizadas para futuros estudos de investigación aprobados polo Comité de Ética de Investigación. Vostede sempre se poderá dirixir ao responsable do biobanco para solicita-la destrución da mesma. Cumprirase co establecido na Lei 14/2007 de Investigación biomédica e o R.D 1716/2011, polo que se establecen os requisitos básicos de autorización e funcionamento dos biobancos con fins de investigación biomédica e do tratamento das mostras biolóxicas de orixe humano, e se regula o funcionamento e organización do Rexistro Nacional de Biobancos para investigación biomédica.

Que ocorrerá se hai algunha consecuencia negativa da participación?

Non se prevén cambios de ningún tipo pola mera participación no estudio

Existen intereses económicos neste estudo?

Esta investigación lévase acabo grazas a fondos aportados polo Instituto de Salud Carlos III e a Dirección de I+D Galega.

O investigador non recibirá retribución específica pola dedicación ao estudo.

Vd. non será retribuído por participar.

É posíbel que dos resultados do estudo se deriven produtos comerciais ou patentes. Neste caso, Vd. non participará dos beneficios económicos orixinados.

Quen me pode dar máis información?

Pode contactar co Dr Rey no teléfono 986-572064 para máis información.

Moitas grazas pola súa colaboración.

ANEXO 7. HOJA DE INFORMACIÓN AEGIS-2

Anexo 7.1 Hoja de información AEGIS-2 Castellano

HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: Predicción del riesgo de diabetes tipo 2 a partir de los datos obtenidos mediante monitorización continua de la glucosa. Estudio poblacional de seguimiento.

INVESTIGADOR: Francisco Gude Sampedro

Este documento tiene como objetivo proporcionar información sobre un **estudio de investigación** en el que se le invita a participar. Este estudio se lleva a cabo en el Centro de Salud de A Estrada y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia.

Si usted decide participar, debe recibir información personalizada del investigador, **leer este documento** y hacer todas las preguntas que usted necesite para comprender todos los detalles al respecto. Si lo desea, usted puede llevarse el documento para verlo con otras personas, y tomarse el tiempo necesario para decidir si participa o no.

La participación en este estudio es completamente **voluntaria**. Vd puede decidir no participar, o si se acepta, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento sin obligación de dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afecta a la relación con su médico ni a la asistencia a la que tiene derecho.

¿Cuál es el propósito del estudio?

En este estudio se quiere investigar si los datos obtenidos en la monitorización continua de la glucosa ayudan a predecir aquellas personas que están en riesgo de tener diabetes en un futuro a 5 años. También se investiga si otros datos nos predicen el desarrollo de diabetes.

¿Por qué me ofrecen participar a mí?

La selección de las personas invitadas a participar depende de unos criterios que están descritos en el protocolo de la investigación. Recordará que usted ya participo hace cinco años en un estudio previo. Usted y otras 1500 personas participaron en este estudio.

¿En qué consiste mi participación?

El esquema de trabajo va a ser muy similar al otro, e incluirá realizar un cuestionario, exploración médica y análisis de sangre y monitorización de los niveles de azúcar con un aparato durante una semana. El diseño del estudio es de seguimiento a 5 y 10 años.

Si usted decide participar, le pediremos que acuda al Centro de Salud un día en ayunas, para hacer análisis de sangre, recoger una muestra de orina, hacer una serie de preguntas sobre su salud, y una exploración médica, que incluye un electrocardiograma. Además, se le colocará un monitor de azúcar que llevará durante una semana, adherido a la piel de su barriga. Con este dispositivo puede trabajar, ducharse, y en general, todas las actividades de su vida diaria. Al cabo de una semana deberá acudir nuevamente al Centro de salud para retirar este aparato y preguntar acerca de su valoración sobre el mismo.

El promotor o el investigador pueden decidir finalizar el estudio antes de lo previsto o interrumpir su participación por aparición de nueva información relevante, por motivos de seguridad, o por incumplimiento de los procedimientos del estudio.

¿Qué riesgos o inconvenientes tiene?

Puede ser motivo de molestia, el tiempo (aproximadamente una hora) que se precisa para la realización de exploraciones y cuestionarios. También será preciso realizar toma de sangre venosa por lo que se hará una punción en el brazo, que puede causar un pequeño hematoma en el lugar de punción.

La colocación del dispositivo para medir el azúcar supone un pequeño pinchazo en la barriga con una pequeña aguja de teflón (no metálica), que deberá llevar durante una semana. En algún caso se podría presentar alguna molestia del tipo de picazón o irritación en la piel de la zona, que es pasajero y desaparece al retirar la aguja. Siempre puede consultar cualquier molestia que se presente con alguno de los miembros del equipo investigador o con su médico de cabecera. También debe saber que estas exploraciones no forman parte de la práctica habitual.

Si durante el transcurso del estudio se conociese información relevante que afecte a la relación entre el riesgo y el beneficio de la participación, se le transmitirá para que pueda decidir si abandonar o continuar.

¿Obtendré algún beneficio por participar?

No se espera que usted obtenga beneficio directo por participar en el estudio. Se desconoce si este estudio será útil, y por esta razón se quiere investigar. El único beneficio buscado, por lo tanto, es descubrir su utilidad, con la esperanza de que en el futuro tenga aplicación en la diabetes y en otras alteraciones relacionadas.

¿Qué pasa con el embarazo y la lactancia?

La participación en este estudio no supone ningún tratamiento o intervención que tenga relación ni añada riesgo a una posible situación de embarazo o lactancia.

¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?

Podrá recibir los resultados de las pruebas que se le practiquen si así lo solicita. Estos resultados serán puestos a disposición de su médico de cabecera, que será el que los interprete.

¿Se publicarán los resultados de este estudio?

Los resultados de este estudio serán publicados en las publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que pueda llevar a la identificación de los participantes.

¿Cómo se protegerá la confidencialidad de mis datos?

El tratamiento, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de octubre, de protección de datos de carácter personal. En todo momento usted podrá acceder a sus datos, corregirlos o cancelarlos.

Solo el equipo investigador, y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos por el estudio. Se podrá transmitir a terceros la información que no pueda ser identificada. En el caso de que alguna información sea transmitida a otros países, se realizará con un nivel de protección de los datos equivalente, como mínimo, al exigido por la normativa de nuestro país.

¿Qué pasará con las muestras obtenidas?

Sus muestras y los datos asociados serán guardados de forma:

- **Codificada**, que quiere decir que poseen un código que se puede relacionar, mediante una información, con la identificación del donante. Esta información está a cargo del investigador principal y solo pueden acceder a ella los miembros del equipo investigador.

-Las muestras serán utilizadas para este estudio por el equipo investigador, siendo responsable de las mismas el investigador principal.

-Una vez terminado el estudio, las muestras, si usted lo consiente, serán donadas al Biobanco del Complejo Hospitalario de Santiago identificadas de forma codificada. Las muestras podrán ser utilizadas para futuros estudios de investigación aprobados por el Comité de Ética de Investigación. Usted siempre se podrá dirigir al responsable del biobanco para solicitar la destrucción de la misma. Se cumplirá con lo establecido en la Ley 14/2007 de Investigación biomédica y el R.D 1716/2011, por lo que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica.

¿Qué ocurrirá si hay alguna consecuencia negativa de la participación?

No se prevén cambios de ningún tipo por la mera participación en el estudio.

¿Existen intereses económicos en este estudio?

Esta investigación se lleva a cabo gracias a fondos aportados por el Instituto de Salud Carlos III y la Dirección de I+D Gallega.

El investigador no recibirá retribución específica por la dedicación al estudio.

Usted no será retribuido por participar.

Es posible que de los resultados del estudio se deriven productos comerciales o patentes. En este caso, usted participará de los beneficios económicos originados.

¿Quién me puede dar más información?

Puede contactar con el Dr Rey en el teléfono 986-572064 para más información.

Muchas gracias por su colaboración.

Anexo 7.2 Hoja de información AEGIS-2 Galego

FOLLA DE INFORMACIÓN AO/Á PARTICIPANTE NUN ESTUDO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: Predición do risco de diabetes tipo 2 a partir dos datos obtidos mediante monitorización continua da glicosa. Estudio poboacional de seguimento.

INVESTIGADOR: Francisco Gude Sampedro

Este documento ten por obxecto ofrecerlle información sobre un estudo de investigación no que se lle invita a participar. Este estudo se está a realizar no Centro de Saúde de A Estrada e foi aprobado polo Comité Ético de Investigación Clínica de Galiza.

Se decide participar no mesmo, debe recibir información personalizada do investigador, ler antes este documento e facer todas as preguntas que precise para comprender os detalles sobre o mesmo. Se así o desexa, pode levar o documento, consultalo con outras persoas, e tomar o tempo necesario para decidir se participar ou non.

A participación neste estudo é completamente voluntaria. Vd. pode decidir non participar ou, se acepta facelo, cambiar de parecer retirando o consentimento en calquera momento sen obriga de dar explicacións. Asegurámoslle que esta decisión non afectará á relación co seu médico nin á asistencia sanitaria á que Vd. ten dereito.

Cal é o propósito do estudo?

Neste estudo se quere investigar se os datos obtidos na monitorización continua da glucosa axuda a predicir a aquelas persoas que están en risco de ter diabetes nun futuro a 5 anos. Tamén se investiga si outros datos nos predín o desenrolo de diabetes.

Por que me ofrecen participar a min?

A selección das persoas invitadas a participar depende duns criterios que están descritos no protocolo da investigación. Recordará que vostede xa participou hai cinco anos nun estudo previo. Vostede e outras 1500 persoas participaron neste estudo.

En que consiste a miña participación?

O esquema de traballo vai ser moi similar ao outro, e incluírá realizar un cuestionario, exploración médica e análises de sangue e monitorización dos niveis de azucre con un aparato durante una semana. O deseño do estudio é de seguimento a 5 e 10 anos.

Se vostede decide participar, pedirémoslle que acuda ao Centro de Saúde un día en xaxún, para facer análises de sangue, recoller unha mostra de ouriña, facer unha serie de preguntas sobre a súa saúde, e unha exploración médica, que inclúe un electrocardiograma. Ademais se lle colocará un monitor de azucre que levará durante unha semana, adherido á pel da súa barriga. Con este dispositivo pode traballar, ducharse, e en xeral tódalas actividades da súa vida diaria. O cabo dunha semana deberá acudir novamente ao Centro de Saúde para retirar este aparato, e preguntar acerca da súa valoración sobre o mesmo.

O promotor ou o investigador poden decidir finalizar o estudo antes do previsto ou interromper a súa participación por aparición de nova información relevante, por motivos de seguridade, ou por incumprimento dos procedementos do estudo.

Que riscos ou inconvenientes ten?

Pode ser motivo de molestia, o tempo (aproximadamente unha hora) que se precisa para a realización de exploracións e cuestionarios. Tamén será preciso realizar toma de sangue venosa polo que se fará unha punción nun brazo, que pode causar un pequeno hematoma no lugar da punción.

A colocación do dispositivo para medir o azucre, supón un pequeno pinchazo na barriga cunha pequena agulla de teflón (non metálica), que deberá levar durante unha semana. En algún casos puidérase presentar algún molestia do tipo de picazón ou irritación na pel da zona, que é pasaxeiro e desaparece o retirar a agulla. Sempre pode consultar calquera molestia que se presente con algún dos membros do equipo investigador ou co seu médico de cabeceira. Tamén debe saber que estas exploracións non forman parte da práctica habitual.

Se durante o transcurso do estudo se coñecera información relevante que afecte á relación entre o risco e o beneficio da participación, se lle transmitirá para que poida decidir abandonar ou continuar.

Obterei algún beneficio por participar?

Non se espera que Vd. obteña beneficio directo por participar no estudo. Descoñécese se este estudo será útil, e por iso se quere investigar. O único beneficio buscado, por tanto, é descubrir a súa utilidade, coa esperanza de que no futuro teña aplicación na diabetes e en outras alteracións relacionadas.

Que pasa co embarazo e coa lactación?

A participación neste estudo non supón ningún tratamento ou intervención que teña relación nin engada risco a unha posible situación de embarazo ou lactación.

Recibirei a información que se obteña do estudo?

Poderá recibir os resultados das probas que se lle practiquen se así o solicita. Estes resultados serán postos a disposición do seu médico de cabeceiro, quen será o que os interprete.

Publicaránse os resultados deste estudo?

Os resultados deste estudo serán publicados en publicacións científicas para a súa difusión, pero non se transmitirá ningún dato que poida levar á identificación dos participantes.

Como se protexerá a confidencialidade dos meus datos?

O tratamento, comunicación e cesión dos seus datos farase conforme ao disposto pola Lei Orgánica 15/1999, de 13 de decembro, de protección de datos de carácter persoal. En todo momento, Vd. poderá acceder aos seus datos, corríxilos ou cancelalos.

Só o equipo investigador, e as autoridades sanitarias, que teñen deber de gardar a confidencialidade, terán acceso a todos os datos recollidos polo estudo. Poderase transmitir a terceiros información que non poida ser identificada. No caso de que algunha información sexa transmitida a outros países, realizarase cun nivel de protección dos datos equivalente, como mínimo, ao esixido pola normativa do noso país.

Que ocorrerá coas mostras obtidas?

As súas mostras e os datos asociados serán gardados de forma:

-**Codificada**, que quere dicir que posúen un código que se pode relacionar, mediante unha información, coa identificación do doador. Esta información está a cargo do investigador principal e só poden acceder a ela os membros do equipo investigador.

- As mostras serán utilizadas para este estudio polo equipo investigador. Sendo responsable das mesmas o investigador principal.

- Una vez rematado o estudio, as mostras, se Vd. o consinte serán doadas ao Biobanco do Complexo Hospitalario Universitario de Santiago identificadas de forma codificada. As mostras poderán ser utilizadas para futuros estudos de investigación aprobados polo Comité de Ética de Investigación. Vostede sempre se poderá dirixir ao responsable do biobanco para solicita-la destrución da mesma. Se cumprirá co establecido na Lei 14/2007 de Investigación biomédica e o R.D 1716/2011, polo que se establecen os requisitos básicos de autorización e funcionamento dos biobancos con fins de investigación biomédica e do tratamento das mostras biolóxicas de orixe humano, e se regula o funcionamento e organización do Rexistro Nacional de Biobancos para investigación biomédica.

Que ocorrerá se hai algunha consecuencia negativa da participación?

Non se prevén cambios de ningún tipo pola mera participación no estudio.

Existen intereses económicos neste estudo?

Esta investigación lévase a cabo grazas a fondos aportados polo Instituto de Salud Carlos III e a Dirección de I+D Galega.

O investigador non recibirá retribución específica pola dedicación ao estudo.

Vd. non será retribuído por participar.

É posíbel que dos resultados do estudo se deriven produtos comerciais ou patentes. Neste caso, Vd. non participará dos beneficios económicos orixinados.

Quen me pode dar máis información?

Pode contactar co Dr Rey no teléfono 986-572064 para máis información.

Moitas grazas pola súa colaboración.

ANEXO 8. CARTA DE RECLUTAMIENTO

Anexo 8.1 Carta de reclutamiento castellano

Nombre y apellidos
Dirección

Fecha

Estimado/a Sr/a

El Centro de Saúde de A Estrada junto con el Hospital Clínico de Santiago, está realizando un estudio sobre enfermedades alérgicas y cardiovasculares, prestando especial atención a los factores de inflamación y a la diabetes, en el municipio de A Estrada.

Como Ud seguramente sabe, estas enfermedades son muy frecuentes y pueden causar problemas de salud importantes.

El motivo por el que contactamos con Ud es que ha sido seleccionado al azar para participar en este estudio, y para lo que precisamos de su colaboración.

Si tiene interés en participar en este estudio, puede acudir junto con esta carta al Centro de Saúde A Estrada (puerta del Servicio de Urgencias), el día, donde profesionales del Centro (médico y enfermero), después de explicarle en qué consiste el estudio y después de que Ud dé su consentimiento, procederán a realizar una breve historia clínica, análisis de sangre, pruebas de alergia, electrocardiograma, y monitorización de la glucosa durante una semana. Además, el estudio se complementará con la investigación de aspectos genéticos de algunas enfermedades.

Por supuesto, se le garantizará la confidencialidad de la información obtenida, y si encontrase alguna anomalía, se le orientará de forma adecuada.

Agradeciendo de antemano su colaboración, le saluda atentamente

Juan Sánchez
Coordinador Centro de Saúde A Estrada

Nota: Si por cualquier razón no pudiese acudir a la cita y a fin de concertarle una nueva fecha, solicitamos se ponga en contacto con la trabajadora social, de 9 a 14 h de lunes a jueves (Teléfono: 986-572064).

Anexo 8.2 Carta de reclutamiento galego

Nome e apelidos
Dirección

Data

Estimado/a Sr/a

O Centro de Saúde de A Estrada xunto co Hospital Clínico de Santiago, está a realizar un estudo sobre enfermidades alérxicas e cardiovasculares, prestando especial atención aos factores da inflamación e a diabetes, no municipio de A Estrada.

Como Vostede xa sabe, estas enfermidades son moi frecuentes e poden causar problemas de saúde importantes na poboación.

O motivo de poñernos en contacto con Vostede é que foi seleccionado (o chou) para participar neste estudo, e para o que precisamos da súa colaboración.

Se ten interese neste estudo, pode acudir xunto con esta carta ao Centro de Saúde A Estrada (porta do Servizo de Urxencias), o día, onde profesionais do Centro (médico e enfermeiro), despois de explicarlle o estudo e despois de que Vostede de o seu consentimento, faranlle una breve historia clínica, análise de sangue, probas de alerxia, electrocardiograma, e monitorización do azucre durante una semana. Ademais, o estudo se complementará coa investigación de aspectos xenéticos dalgunhas enfermidades.

Por suposto, se lle garantirá a confidencialidade da información obtida, e si se encontrase algunha anomalía, se lle orientará de forma adecuada.

Agradecendo de antemán a su colaboración, saúdalle atentamente

Juan Sánchez
Coordinador Centro de Saúde A Estrada

Nota: Se por calquera razón, non puidese acudir a cita e con fin de concertarlle unha nova data, solicitamos que se poña en contacto coa traballadora social, de 9 a 14 h dende o luns hasta o xoves (Teléfono: 986-572064).

ANEXO 9. HOJA DE REGISTRO PARA EL PARTICIPANTE

Código sujeto: _____

AEGIS



Hoja de registro para el paciente
**MONITORIZACIÓN DE GLUCEMIA INTERSTICIAL Y
REGISTRO DIETÉTICO**

Anote los controles de glucemia capilar y el registro dietético en las siguientes hojas como le han indicado

Recuerde llevar esta carpeta en todas las visitas que realice durante el estudio
MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCEMIA

AEGIS

Código sujeto: _____

INSTRUCCIONES

El sistema que se le acaba de implantar es un Sistema de monitorización continuo de glucosa (Ipro2).

Este sistema permite controlar sus niveles de glucosa durante 24 horas.

El sistema está formado por un sensor y un receptor que están conectados a su cuerpo y que registra los datos de glucemia.

SEA CUIDADOSO

MEDICIÓN DEL NIVEL DE GLUCOSA EN SANGRE

- Anote los controles de glucemia capilar y la hora (en formato 24 h, 00:00) de los mismos en esta libreta en el lugar donde le han indicado
- Mida los valores de glucosa en sangre 3 veces al día: antes del desayuno, del almuerzo y de la cena
- Utilice siempre el medidor de glucemia capilar que se le ha suministrado

CUIDADOS Y UTILIZACIÓN

- Mantenga sus hábitos cotidianos
- Compruebe la zona de inserción 4 veces al día para asegurarse de que el sensor y el receptor estén correctamente colocados (si el sensor y/o el receptor se descoloca por completo métalo en una bolsa de plástico con autocierre y póngase en contacto con el equipo sanitario)
- Retire el sensor si tiene enrojecimiento, dolor, hipersensibilidad o inflamación en la zona de inserción y póngase en contacto con el equipo sanitario
- Puede ducharse y nadar con el sensor y el receptor colocados. El Ipro2 es resistente al agua hasta una profundidad de 2.4 metros durante 30 minutos, no hay límite de tiempo si nada en superficie en una piscina o en la ducha

Fecha de devolución: Devuelva el dispositivo con la hoja de registro rellena el ____/____/____ a las ____:



Anote detalladamente todo lo que come y lo que bebe durante los próximos 6 días, indicando cantidades (gramos, cucharadas, platos...) y modo de elaboración (frito, cocido, guisado...):

DÍA 0	FECHA:	HORA a la que se levanta:	HORA a la que se va a dormir:
ALIMENTOS Y BEBIDAS			
Autocontrol			
1 hora después de la inserción Hora:	DESAYUNO <u>HORA:</u>		
Glucemia:	MEDIA MAÑANA <u>HORA:</u>		
3 horas después de la inserción Hora:	COMIDA <u>HORA:</u>		
Glucemia:	MERIENDA <u>HORA:</u>		
Antes Cena Hora:	CENA <u>HORA:</u>		
Glucemia:	ANTESDE ACOSTARSE <u>HORA:</u>		

AEGIS

Código sujeto: _____

DÍA 1	FECHA:	HORA a la que se levanta:	HORA a la que se va a dormir:
ALIMENTOS Y BEBIDAS			
Autocontrol			
Antes desayuno	<u>DESAYUNO</u> <u>HORA:</u>		
Hora:			
Glucemia:	<u>MEDIA MAÑANA</u> <u>HORA:</u>		
Antes comida	<u>COMIDA</u> <u>HORA:</u>		
Hora:			
Glucemia:	<u>MERIENDA</u> <u>HORA:</u>		
Antes Cena	<u>CENA</u> <u>HORA:</u>		
Hora:			
Glucemia:	<u>ANTESDE ACOSTARSE</u> <u>HORA:</u>		

AEGIS

Código sujeto: _____

DÍA 2	FECHA:	HORA a la que se levanta:	HORA a la que se va a dormir:
Autocontrol	ALIMENTOS Y BEBIDAS		
Antes desayuno	DESAYUNO <u>HORA:</u>		
Hora:			
Glucemia:	MEDIA MAÑANA <u>HORA:</u>		
Antes comida	COMIDA <u>HORA:</u>		
Hora:			
Glucemia:	MERIENDA <u>HORA:</u>		
Antes Cena	CENA <u>HORA:</u>		
Hora:			
Glucemia:	ANTESDE ACOSTARSE <u>HORA:</u>		

AEGIS

Código sujeto: _____

DÍA 3	FECHA:	HORA a la que se levanta:	HORA a la que se va a dormir:
ALIMENTOS Y BEBIDAS			
Autocontrol			
Antes desayuno	DESAYUNO <u>HORA:</u>		
Hora:			
Glucemia:	MEDIA MAÑANA <u>HORA:</u>		
Antes comida	COMIDA <u>HORA:</u>		
Hora:			
Glucemia:	MERIENDA <u>HORA:</u>		
Antes Cena	CENA <u>HORA:</u>		
Hora:			
Glucemia:	ANTESDE ACOSTARSE <u>HORA:</u>		

AEGIS

Código sujeto: _____

DÍA 4	FECHA:	HORA a la que se levanta:	HORA a la que se va a dormir:
ALIMENTOS Y BEBIDAS			
Autocontrol			
Antes desayuno	DESAYUNO <u>HORA:</u>		
Hora:			
Glucemia:	MEDIA MAÑANA <u>HORA:</u>		
Antes comida	COMIDA <u>HORA:</u>		
Hora:			
Glucemia:	MERIENDA <u>HORA:</u>		
Antes Cena	CENA <u>HORA:</u>		
Hora:			
Glucemia:	ANTESDE ACOSTARSE <u>HORA:</u>		

AEGIS

Código sujeto: _____

DÍA 5	FECHA:	HORA a la que se levanta:	HORA a la que se va a dormir:
ALIMENTOS Y BEBIDAS			
Autocontrol			
Antes desayuno	DESAYUNO <u>HORA:</u>		
Hora:			
Glucemia:	MEDIA MAÑANA <u>HORA:</u>		
Antes comida	COMIDA <u>HORA:</u>		
Hora:			
Glucemia:	MERIENDA <u>HORA:</u>		
Antes Cena	CENA <u>HORA:</u>		
Hora:			
Glucemia:	ANTESDE ACOSTARSE <u>HORA:</u>		

AEGIS

Código sujeto: _____

REGISTRO ACTIVIDAD FÍSICA

Anote la actividad física que realice durante los próximos 6 días, indicando el tipo de actividad (andar, correr, nadar...), la duración en minutos y la hora del día en que tiene lugar. Anote también si en alguno de estos días le ha sucedido algo fuera de lo normal como dolor de cabeza, dolor de dientes, una caída, algún tipo de stress, heridas.....

DÍA	TIPO de ejercicio	HORA de inicio	DURACIÓN en minutos	SUCESO NO HABITUAL
DÍA 0				
DÍA 1				
DÍA 2				
DÍA 3				
DÍA 4				
DÍA 5				

ANEXO 10. ARTÍCULO PUBLICADO: “AGING OF GLUCOSE PROFILES IN AN ADULT POPULATION WITHOUT DIABETES”

Pazos-Couselo M, **Portos-Regueiro C**, González-Rodríguez M, García-Lopez JM, Alonso-Sampredro M, Rodríguez-González R, et al. Aging of glucose profiles in an adult population without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;188:109929.

Datos de la publicación:

- Año de publicación: 2022
- DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109929>
- ISSN: 0168-8227
- Índice de impacto 8.18 (2021 Journal Citation Reports)
- Factor de impacto a 5 años: 6.59
- Journal Citation Indicator (2021 Journal Citation Reports): 1.29
- Categoría: Endocrinología y Metabolismo
- Posición en la categoría: Q1
- Ranking en la categoría: 20/146

Contribución específica en la publicación:

La autora de esta tesis ha contribuido en la autoría de la publicación anteriormente señalada mediante la concepción del artículo y revisión de la literatura científica referenciada, en el análisis de datos y escritura del manuscrito.

Autorización de la revista:

La política de Open Access de la revista aplica la licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs (CC BY-NC-ND) al artículo mencionado previamente. De esta forma, el trabajo está disponible para su reutilización para fines no comerciales sin permiso siempre y cuando se acrediten de manera correcta los autores y no se altere o modifique el artículo. En el propio artículo aparece esta información en el apartado “copyright”.



Contents lists available at ScienceDirect

Diabetes Research and Clinical Practice

journal homepage: www.journals.elsevier.com/diabetes-research-and-clinical-practice

Aging of glucose profiles in an adult population without diabetes

Marcos Pazos-Couselo^{a,b,c,*}, Cristina Portos-Regueiro^a, María González-Rodríguez^a,
Jose Manuel García-Lopez^{b,d}, Manuela Alonso-Sampredro^{c,f}, Raquel Rodríguez-González^{a,b,e},
Carmen Fernández-Merino^{c,g}, Francisco Gude^{b,c,f}

^a Faculty of Nursing, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

^b Department of Psychiatry, Radiology, Public Health, Nursing and Medicine, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

^c Research Methods (RESMET), Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, Spain

^d Santiago de Compostela University Hospital Endocrinology Service, Spain

^e Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, Spain

^f University Hospital of Santiago de Compostela, Department of Clinical Epidemiology, Spain

^g Primary Care Center of A Estrada, A Estrada, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Continuous glucose monitoring

Aging

Prediabetes

Glucose profiles

Time in range

ABSTRACT

Aims: This study aimed to determine the effect of aging on glucose profiles in a population without diabetes. **Methods:** We investigated the evolution of glucose profiles in an adult population without diabetes using continuous glucose monitoring (CGM) in two periods separated by 5 years. Anthropometrics, laboratory tests (HbA1c, fasting blood glucose) and CGM data (mean glycemia level, coefficient of variation, time in range) were measured in both periods to study the change in values over time. **Results:** 125 participants (68% women) mean age 43.1 ± 12.4 years and classified as normoglycemic at baseline were included. Of the total population 15.2% had worsened glycemic status after 5 years, age and baseline glucose values (HbA1c and percentage of values above 175 mg/dL) were the variables related with this change. Related to CGM, we found that after 5 years there was a decrease in the percentage of values between 70 and 99 mg/dl (45.0% to 38.7%, $p = 0.002$) and an increase in the 100–139 mg/dL range (52.9% to 57.5% $p = 0.016$). **Conclusions:** Our results indicate that in an adult population without diabetes there are changes in glucose profiles with aging highlighting the reduction of blood glucose values below 100 mg/dL.

1. Introduction

Aging can be defined as the irreversible, time-related, proliferative deterioration of an organism's physiological processes that maintain the organism's functional balance [1]. These processes result in a progressive loss of the constantly operating compensatory and homeostatic mechanisms that preserve the biochemical balance and prevent phenotypic derangements. Aging also results in a functional decline in physiological integrity and tissue and organ function. These mechanisms are highly effective and provide a robust homeostasis; however, they deteriorate over time [2]. Glucose homeostasis is a complex process in which glucose levels are maintained within a narrow range. The ability to maintain normal blood glucose homeostasis is an important determinant of an individual's capacity to regulate fasting glucose values and the glycemic response to food intake. In fact, blood glucose regulation has important implications for health. Despite this, there is still a lack of

knowledge regarding glycemic behavior and its deterioration with age.

Technological advances related to glucose measurement have provided a greater view of glucose profiles in individuals with diabetes and, more recently, in healthy individuals. Continuous glucose monitoring (CGM) systems are minimally invasive devices that help ascertain glycemic behavior and the degree of metabolic control more accurately than classical measurement systems (e.g., capillary blood glucose, fasting plasma glucose [FPG], oral glucose overload, and glycated hemoglobin [HbA1c]). CGM systems provide information on the magnitude and duration of glycemic oscillations, providing major utility for the control and follow-up of patients with diabetes.

Although its use is mainly focused on patients with diabetes, CGM has in recent years been increasingly employed in epidemiological studies in healthy volunteers. The main advantage of CGM for research, in addition to the information provided, is the device's portability, ease of use, cost-effectiveness, and ability to be used during normal daily

* Corresponding author at: Avda. Xoan XXIII, 15782 Santiago de Compostela, Spain.

E-mail address: marcos.pazos@usc.es (M. Pazos-Couselo).

<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109929>

Received 25 March 2022; Received in revised form 6 May 2022; Accepted 10 May 2022

Available online 14 May 2022

0168-8227/© 2022 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

activities [3].

A few studies with CGM have involved healthy volunteers [4–11], however, there have been no studies analyzing the effect of aging on these profiles in a normoglycemic population. The information on the progression of glucose profiles over time in individuals without diabetes is therefore limited. Glycemic behavior and its progression over time in healthy participants without diabetes need to be understood to identify the changes that occur with aging, define where the age-related deterioration in the glycemic status begins, and to develop strategies that help identify and prevent dysglycemia conditions and its effects on health.

This study was conducted to determine the effect of aging on glucose profiles in a population without diabetes.

2. Material and methods

2.1. Study design

The study is based on a previous project funded by the Carlos III Health Institute entitled “Inflammation and Glycation in a General Adult Population, A-Estrada Glycation and Inflammation Study (AEGIS)”. A summary of the project can be found at <https://www.clinicaltrials.gov> (code NCT01796184). In the first published work of this study [9], there is a detailed description of the study.

AEGIS was a cross-sectional study conducted in the municipality of A-Estrada, in the northwest of Spain. An age-stratified random sample of the population aged 18 years and older was drawn from Spain’s National Health System Registry. From November 2012 through March 2015, all participants successively attended a 1-day meeting at the primary care center of A-Estrada for evaluation, which comprised an interviewer-administered structured questionnaire that included demographic and anthropometric data; a lifestyle description that included physical exercise, alcohol consumption, and smoking habits; and fasting venous blood sampling. Study participants were also invited to participate in a sub-study of the glycation project (AEGIS1-CGM), which included CGM procedures.

The present study (AEGIS2-CGM) consisted of a new cross-sectional examination 5 years after the start of the previous project’s recruitment phase and a repetition of the CGM in those individuals classified as normoglycemic 5 years ago.

2.2. Study participants and procedures

2.2.1. Inclusion criteria

The study included participants with a completed CGM in the AEGIS1-CGM study and who were classified as normoglycemic when the first monitoring was performed.

2.2.2. Exclusion criteria

Participants who did not provide written informed consent were deemed ineligible for participation in the study. This group included patients with dementia, mental retardation, cerebrovascular disease, terminal cancer, or the inability to communicate. Subjects who had diabetes diagnosis at baseline were excluded.

2.2.3. Classification of participants according to their glycemic status

The classification of the participants according to their glycemic status (normoglycemia, prediabetes, and diabetes) was performed according to the American Diabetes Association criteria [12]. Normoglycemia, prediabetes, and diabetes were defined using the following cut-off points:

- FPG < 100 mg/dL and HbA1c < 5.7% for normoglycemia.
- FPG 100 to 125 mg/dL or HbA1c 5.7 to 6.4% for prediabetes.
- FPG ≥ 126 mg/dL or HbA1c ≥ 6.5% for diabetes.

Fasting was defined as no caloric intake for at least 8 h. In the absence of unequivocal hyperglycemia, the diagnosis of diabetes was

determined with two abnormal test results in two separate test samples (see Fig. 1).

2.2.4. CGM procedures

Each participant was assigned an iPro®2 MiniMed® continuous glucose monitoring system (Medtronic MiniMed Inc., Northridge, CA, USA). A research nurse inserted a sensor (Enlite™, Medtronic Inc.) subcutaneously into the abdomen, docked the iPro2 to the sensor, and instructed the participant in the use of the CGM device (iPro, Medtronic Inc.). After insertion, the sensor was visually checked for correct attachment.

The iPro2 continuously measures glucose levels in the interstitial fluid and digitally stores the mean sensor current every 5 min, within a range of 40–400 mg/dL (2.2–22.2 mmol/L).

Participants were provided with a conventional glucometer (OneTouch® Verio® Pro; LifeScan, Milpitas, CA, USA) and compatible lancets and test strips for calibrating the CGM. Participants were asked to perform at least 3 capillary blood glucose measurements (usually before the main meals). The capillary blood glucose readings were used to calibrate the iPro2 CGM system. On the seventh day, the sensor was removed, and the data were downloaded and stored for further analysis.

To avoid the high measurement noise present at the beginning of the glucose monitoring, the data were discarded for analysis on the first day of use. In the event the number of data-acquisition “skips” per day totaled more than 2 h, the entire day’s data were discarded.

CGM systems (iPro®2 MiniMed® with sensor Enlite™), glucose strips for calibration (OneTouch® Verio® Pro), and the training that the participants received to use the device were the same for the two monitoring procedures (AEGIS1-CGM and AEGIS2-CGM).

2.2.5. Anthropometrics

At the study center, the participants’ height, weight, and waist and hip circumference were measured. The body mass index was calculated dividing their weight (kg) by the height squared (m²).

2.2.6. Laboratory tests

HbA1c levels were determined by high-performance liquid chromatography. All HbA1c values were converted to Diabetes Control and Complications Trial-aligned units [13]. Glucose levels were measured in the fasting serum samples using the glucose oxidase peroxidase method.

2.2.7. CGM (glycemia and glycemic variability measurements)

The mean glucose level, the coefficient of variation (%) and the time in range (%) were calculated using the data provided by the continuous glucose monitoring device. We performed a sub-analysis by age groups of the CGM data. The sample was stratified by age groups (<30, 30–39, 40–49, 50–59 and ≥ 60 years) based on age at baseline.

2.2.8. Statistical analysis

The data were reported as means ± standard deviation or with interquartile ranges, depending on the variable distribution. The percentage time spent within a threshold was calculated as the number of CGM glucose readings that fell within the threshold divided by the total number of CGM glucose readings, represented as a percentage.

For the estimation of normality, the bias and coefficients of kurtosis were used, except in those samples that had <25 data points, in which case the Shapiro–Wilk test was performed. For the correlation studies, Student’s *t*-test or Spearman’s test was used, depending on the normality of the distributions in the continuous analytical series. To observe the differences between groups the one-way analysis of variance (ANOVA) and the Kruskal–Wallis H test as a non-parametric test were used. The presence of differences between the means was verified by applying the Mann–Whitney or Wilcoxon *U* test of range of sums.

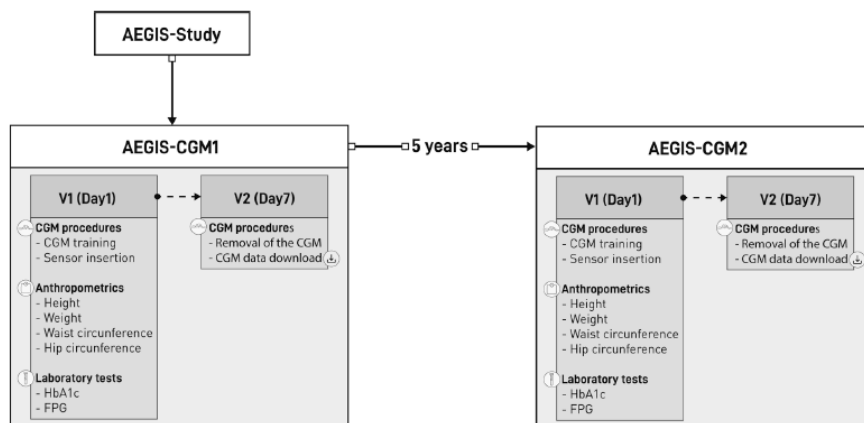


Fig. 1. Study procedures. CGM: continuous glucose monitoring. HbA1c: glycosylated hemoglobin. FPG: fasting plasma glucose.

3. Results

3.1. Characteristics of the study population

A total of 170 individuals were screened for the study, 45 of whom were excluded because they were not classified as normoglycemic in the AEGIS1-CGM study.

A total of 125 participants (68% women) classified as normoglycemic in the AEGIS1-CGM study were included. The AEGIS1-CGM population's mean age was 43.1 ± 12.4 years. Of the total population, 19 (15.2%) had worsened glycemic status after 5 years (18toprediabetesand1todiabetes). Table 1 shows the clinical characteristics of the study participants at baseline and after 5 years. There was a significant increase at 5 years in the study's anthropometric and biochemical variables except for fasting plasma glucose.

3.2. CGM data

CGM glucose values were obtained for a median and interquartile range of 129.0 (128.2, 130.1) hours per subject at baseline and 142.6 (113.0,152.8) hours per subject in the in the second monitoring process. In the AEGIS1-CGM, 6% of participants completed at least 6 days of CGM, 86% 5 days, 6% 4 days, 1% 3 days, and 1% 2 days. In the AEGIS2-CGM, 50% of individuals completed at least 6 days of CGM, 25% 5 days, 11% 4 days, 10% 3 days, and 4% 2 days. A total of 1.2% of CGM data (0.5% in AEGIS1-CGM and 0.5% in AEGIS2-CGM) were discarded because of more than 2 h without CGM data on a day.

Table 1 Anthropometric and biochemical variables.

	Baseline	5 years	Mean difference (95% CI)	P
HbA1c (%)	5.2 ± 0.2	5.3 ± 0.2	0.08 (0.04,0.12)	<0.001
FPG (mg/dL)	83.7 ± 7.8	84.5 ± 9.9	0.81(0.79,2.42)	n/s
BMI (kg/m ²)	26.9 ± 4.7	27.2 ± 5.5	0.36(-0.14,0.87)	0.004
Waist (cm)	86.7 ± 12.9	90.6 ± 13.8	3.88(2.53,5.22)	<0.001
Hip (cm)	99.7 ± 10.8	105.4 ± 10.3	5.67(4.38,6.96)	<0.001

HbA1c, glycosylated hemoglobin; FPG, fasting plasma glucose; BMI, body mass index; Waist, waist circumference; Hip, hip circumference; n/s: not significant; CI: Confidence interval. Results are expressed as mean ± standard deviation.

Data collected from the CGM systems were compared between baseline and at 5 years. Overall, the individual mean 24-h glucose level in the AEGIS1-CGM study was 103.7 mg/dL, and the mean intra-individual coefficient of variation (a measure of glucose variability) was 14.6%; at 5 years, the mean glucose level and coefficient of variation were 106.77 mg/dL and 15.5%, respectively.

Table 2 and Fig. 2 show the progression in glucose values after 5 years and the cumulative frequency distributions measured by CGM.

The CGM-related parameters that changed significantly over time (Table 2) were glucose values between 70 and 140 mg/dL. We observed a decrease in the values between 70 and 99 mg/dL (45.0% to 38.7%, p = 0.002) and an increase in the 100–139 mg/dL range (52.9% to 57.5%, p = 0.016). Percentage of values below 70 mg/dL also change significantly after 5 years (p = 0.042).

In Fig. 2 we can observe that, after 5 years, there is a shift in the curve to the right of the glucose values measured with the CGM. When we analyze the main differences of the general profiles at the first and second time point there is a significant decrease in the values between 60 and 99 mg/dl and a significant increase in the glucose ranges of 110–114 mg/dL, 120–124 mg/dL, 155–159 mg/dL and 160–164 mg/dL.

In the stratified analysis by age groups (Table 2) we can observe that, at baseline, as age increases the CGM mean glucose values increases. Regarding to the percentage of values in the different ranges analyzed, at the first time point, the percentage of values between 70 and 99 mg/dL decrease as age increases and the percentage of values between 100 and 139 mg/dL increases with age. Differences between age groups were significant for these glucose ranges (p = 0.029 and 0.003 respectively).

If we compare the baseline characteristics of the participants who experienced no deterioration in their glycemic status with those whose status worsened, we can see that the latter group presented significant differences in age and HbA1c levels at baseline. The CGM data shows statistically significant differences between the groups in the percentage of values in the 175–180 mg/dL range and in values greater than 180 mg/dL (Table 3).

4. Discussion

Our study provides data on the change in glucose profiles with aging in individuals without diabetes. Although there have been studies that have analyzed glucose profiles in populations without diabetes, there have been no studies on the progression of these profiles over time.

Knowledge of the impact of aging on glucose curves is essential for identifying those affected, determining the mechanisms behind the

Table 2
Continuous glucose monitoring variables.

		Baseline	5 years	Mean difference (95% CI)	P	
CGM mean glucose (mg/dL)	All participants (n = 125)	103.7 ± 8.1	106.7 ± 10.6	2.96(1.17,4.74)	0.001	
	<30 years (n = 21)	100.8 ± 7.1	102.3 ± 9.2	1.49 (-2.01,5.11)	n/s	
	30-39 years (n = 29)	102.7 ± 7.8	105.4 ± 9.6	2.73 (-0.56,6.02)	n/s	
	40-49 years (n = 36)	103.6 ± 8.7	108.3 ± 12.9	4.66 (0.64-8.67)	0.035	
	50-59 years (n = 25)	105.4 ± 7.0	107.6 ± 9.1	2.18 (-2.09-6.46)	n/s	
	≥60 years (n = 14)	107.6 ± 9.1	110.3 ± 9.3	2.64 (-3.84-9.14)	n/s	
	Percentage of glucose sensor values in range <70 (mg/dL)	All participants (n = 125)	1.3 ± 2.3	1.2 ± 3.2	-0.09 (-0.78, 0.60)	0.042
		<30 years (n = 21)	1.1 ± 1.7	0.5 ± 1.3	-0.61 (-1.68,0.44)	n/s
		30-39 years (n = 29)	1.8 ± 3.0	1.0 ± 2.5	-0.78 (-2.09-0.52)	n/s
		40-49 years (n = 36)	1.2 ± 1.9	1.7 ± 4.4	0.50 (-1.20,2.21)	n/s
50-59 years (n = 25)		1.5 ± 2.9	1.8 ± 3.6	0.26 (-1.58,2.07)	n/s	
≥60 years (n = 14)		0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	-0.02 (-0.44,0.39)	n/s	
70-99 (mg/dL)		All participants (n = 125)	45.0 ± 21.3	45.0 ± 22.7	-6.25(-10.16, -2.33)	0.002
		<30 years (n = 21)	52.8 ± 20.6	46.3 ± 22.4	-6.52 (-15.22,2.17)	n/s
		30-39 years (n = 29)	49.1 ± 18.5	42.8 ± 22.8	-6.3 (-14.59,1.96)	n/s
		40-49 years (n = 36)	46.1 ± 21.8	37.4 ± 24.3	-8.62(-16.28, -0.96)	0.021
	50-59 years (n = 25)	39.3 ± 19.6	32.6 ± 20.8	-6.62 (-15.16,2.36)	n/s	
	≥60 years (n = 14)	32.5 ± 24.2	33.6 ± 19.5	1.06 (-14.73,16.86)	n/s	
	100-139 (mg/dL)	All participants (n = 125)	52.9 ± 20.2	57.5 ± 20.1	4.55(0.87,8.24)	0.016
		<30 years (n = 21)	46.8 ± 20.1	54.2 ± 20.8	7.39 (-1.10,15.90)	n/s
		30-39 years (n = 29)	47.7 ± 16.9	54.1 ± 20.4	6.34 (-0.41,13.09)	n/s
		40-49 years (n = 36)	52.5 ± 20.4	56.6 ± 22.1	4.16 (-4.22,12.56)	n/s
50-59 years (n = 25)		58.1 ± 19.5	63.4 ± 18.9	5.32 (-2.59,13.25)	n/s	
≥60 years (n = 14)		65.0 ± 22.2	61.2 ± 13.9	-3.78 (-16.49,8.92)	n/s	
140-180 (mg/dL)		All participants (n = 125)	3.1 ± 4.1	4.6 ± 6.5	1.45(0.29,2.61)	n/s
		<30 years (n = 21)	2.0 ± 2.56	1.68 ± 3.68	-0.31 (-1.73,1.10)	n/s
		30-39 years (n = 29)	3.3 ± 4.4	3.9 ± 5.5	0.61 (-1.51,2.72)	n/s
		40-49 years (n = 36)	3.0 ± 4.8	6.2 ± 7.8	3.17(0.67,5.67)	0.002
	50-59 years (n = 25)	3.5 ± 3.4	4.4 ± 6.5	0.91 (-2.10,3.95)	n/s	
	≥60 years (n = 14)	4.3 ± 4.1	6.7 ± 7.8	2.40 (-2.22,7.04)	n/s	
	TIR 70-180 (mg/dL)	All participants (n = 125)	95.3 ± 4.9	93.6 ± 8.6	-1.68 (-3.22,0.14)	n/s

Table 2 (continued)

	Baseline	5 years	Mean difference (95% CI)	P
All participants (n = 125)	96.8 ± 2.9	97.7 ± 3.9	0.87 (-1.01,2.75)	n/s
<30 years (n = 21)	94.4 ± 6.3	94.3 ± 7.9	-0.09 (-3.36,3.18)	n/s
30-39 years (n = 29)	95.5 ± 5.5	91.6 ± 10.8	-3.95(-7.45, -0.45)	0.011
40-49 years (n = 36)	94.9 ± 3.9	93.4 ± 8.1	-1.44 (-5.03,2.14)	n/s
50-59 years (n = 25)	95.2 ± 4.5	91.8 ± 8.2	-3.37 (-8.33,1.58)	n/s
≥60 years (n = 14)				

Continuous glucose monitoring data and percentage of values in different ranges at baseline and at 5 years. CGM, continuous glucose monitoring; TIR, time in range; CI, Confidence interval; n/s, not significant. Results Baseline and 5 years expressed as mean ± standard deviation.

changes, and identifying risk situations in which interventions and strategies can be applied that could reduce the risk of developing diabetes. These data can be used as a benchmark for studying glycemic aging in individuals without diabetes.

CGM is an accurate technology that provides more information than conventional measurement systems [14-15]. Although CGM is mainly used for individuals with diabetes, recent studies have shown that CGM is a useful, reliable, and accurate diagnostic tool for studying glycemic behavior in populations without diabetes [3,10]. Recent studies have shown the need for using other types of glycemic measurements, such as time in range, which is strongly associated with the risk of microvascular complications and should be an acceptable endpoint for clinical trials [16].

Current knowledge on normoglycemia is largely based on studies with populations without diabetes [17-18,4-11], in which the progression of glucose profiles has not been studied, resulting in a limited understanding of the real-life blood glucose patterns of healthy individuals. Determining how long normoglycemic individuals spend at different blood glucose levels in real-life conditions and the progression of those levels over time is a necessary step in establishing reference points for more detailed studies of altered glycemic states.

Fifteen percent of our population had a worsened glycemic status after 5 years (mainly from prediabetes to diabetes). Other authors [19] have had similar results (11%) with the same follow-up time. Approximately 5%-10% of individuals with prediabetes transition to diabetes annually, although the conversion rate varies by population characteristics and prediabetes definition [20-22]. Several trials have demonstrated reductions in the risk of developing diabetes among prediabetic individuals after lifestyle and drug-based interventions [20,23-28]. In the general population, prediabetes was associated with an increased risk of all-cause mortality, and blood glucose levels are a risk marker for cardiovascular disease among apparently healthy individuals without diabetes [29]. Identifying the changes in glucose profiles that occur in aging is therefore essential for preventing complications derived from hyperglycemia.

The participants without diabetes in our study exceeded the threshold of 140 mg/dL at some point during the day and spent a median of 3.3% of the time (range 0.3%-4.3%) above this level, with these values increasing after 5 years. In addition, 14.4% of the study participants had values above 180 mg/dL in the CGM, a percentage that increased in the second measurement (24.8%). Previous smaller studies have suggested similar patterns [4-8], although they did not study the progression of the profiles. These findings suggest that glucose levels in individuals without diabetes frequently reach out-of-range concentrations and that these values increase over time. In fact, we found that the

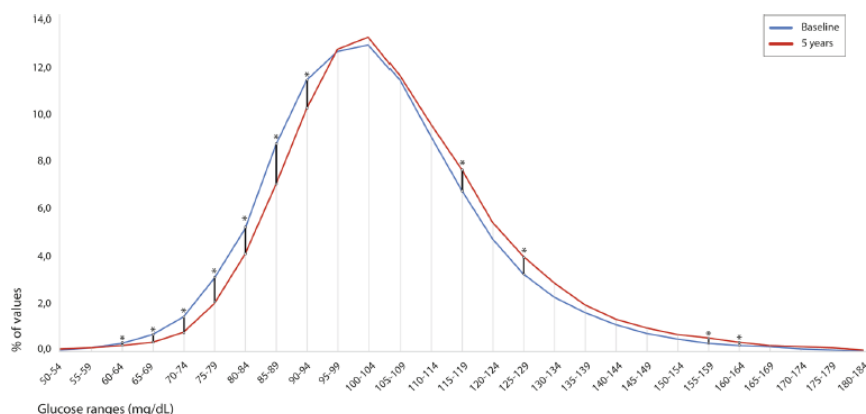


Fig. 2. Glucose values from the continuous glucose monitoring system by range. Distribution of glucose values from the continuous monitoring data by ranges.

Table 3
Characteristics of participants based on glycemic status after 5 years.

	Participants whose glycemic status did not worsen after 5 years (n = 106)	Participants whose glycemic status worsened after 5 years (n = 19)	P
Age (years)	41.9 ± 12.2	50.2 ± 11.6	0.005
HbA1c (%)	5.2 ± 0.2	5.4 ± 0.1	0.001
Differences at baseline of the sociodemographic parameters and between the participants whose glycemic status did not change and those whose glycemic status worsened after 5 years.			
HbA1c, glycosylated hemoglobin.			
Results expressed as mean ± standard deviation.			
(175–180) (%)	0.1 (0.0–0.0)	0.2 (0.0–0.3)	0.039
>180 (%)	0.1 (0.0–0.0)	0.6 (0.0–0.2)	0.005
Differences at baseline of the continuous glucose monitoring data between the participants whose glycemic status did not change and those whose glycemic status worsened after 5 years.			
HbA1c, glycosylated hemoglobin.			
Results expressed as mean ± standard deviation.			

values that represent the glycemic load (HbA1c and mean blood glucose level of the CGM) increase significantly after 5 years of follow-up. However, the fasting plasma glucose level does not change after 5 years, which might be because postprandial blood glucose exposure contributed more than preprandial exposure to the variation in glucose profiles in the individuals without diabetes [30].

Although there have been studies that have evaluated the methods for measuring glycemic variability in healthy individuals and its association with demographics and lifestyles [9,18,31], there is a need for analytical tools adapted to individuals without diabetes that can analyze and detect changes over time, an important aspect for future study.

In this analysis based on repeated CGM measurements under free-living conditions, we observed a significant reduction after 5 years in the recorded CGM values below 100 mg/dL and a significant increase in the 100–140 mg/dL interval. It therefore appears that, in an adult population without diabetes, aging in glucose profiles is manifested by a slight shift in the curve to the right, with a predominance in the reduction of values between 70 and 100 mg/dL.

If we analyze the data obtained according to age groups in the first time point, we observe that mean glucose increases with age, although we did not find significant differences between the groups. However, we found significant differences in the percentage of values in glucose range between 70 and 140 mg/dL with respect to age groups (a decrease in

values below 100 mg/dL and an increase in values between 100 and 140 mg/dL). The Shah et al study [11], who also analyzed CGM profiles in healthy nondiabetic participants found statistically significant differences in mean glucose and median time spent in the glucose range of 70–140 mg/dL only in the group of participants ≥ 60 years with respect to the other age groups studied (6 to < 12, 12 to < 18, 18 to < 25 and 25 to < 60 years). The distribution of the groups, and the number of participants over 60 years in our study may explain why we did not find statistically significant differences in mean glucose. In the case of time in range, in our study we analyzed values below 100 mg/dL and values between 100 and 140 mg/dL separately.

This finding highlights the influence of age on glucose values in an adult population without diabetes not only in the existence of a higher percentage of values above a certain range and their increase over time, but also in the decrease of values below 100 mg/dL after 5 years.

After analyzing the clinical characteristics and monitoring data of the individuals whose glycemic status worsened after 5 years, we observed they were older and had higher HbA1c levels and a higher percentage of values above 175 mg/dL at baseline. Given that age is one of the factors included in diabetes risk models [20,32], it is to be expected that the individuals whose glycemic status worsened after 5 years were older than those whose status did not deteriorate. The presence of CGM values above 180 mg/dL in normoglycemic patients and the involvement of those values in the risk of developing prediabetes or diabetes is an aspect to be analyzed in future studies. The study of glucose profiles using CGM will enable the inclusion of new parameters in predicting dysglycemia.

4.1. Strengths and limitations

This is the first study to evaluate the progression of glucose profiles measured by CGM in general adult population without diabetes. Our study highlights the ability to obtain CGM data in real-life conditions at 2 different time points, with the same monitoring system and in the same population, allowing us to study the effect of aging on the deterioration of glucose metabolism. The follow-up time might have been too short to identify certain changes in variables related to glycemic variability; however, we found differences between the 2 glucose monitoring periods.

It is possible that, because of the regression to the mean effect, some individuals who just happened to have a lower glucose level during the first data collection period could have been classified as normoglycemic and, therefore, included in the analysis. Although the effect of regression to the mean can never be ruled out, we consider that the influence on the

results is low because we used 2 measurements (FPG and HbA1c) to classify the participants, the subjects who had clinical diabetes diagnosis at baseline were excluded and the variables studied are based on the multiple measurements provided by the CGM of each participant.

Our results have important public health implications and support the use of CGM for studying the progression of glucose profiles in healthy individuals. Knowledge of the progression of glucose profiles in an adult population without diabetes will help in understanding the changes that occur in aging. These findings could lead to speculation about the suitability of current diagnostic practice and whether CGM systems can identify changes in glycemic status with greater precision.

5. Conclusions

Based on our results, we can conclude that, in an adult population without diabetes, the main changes that are manifested in glucose profiles with aging are the reduction of blood glucose values below 100 mg/dL.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgments

This study was supported by grants from the Carlos III Institute of Health (ISCIII/PI20/01069/Co-funded by European Union), the Network for Research on Chronicity, Primary Care, and Health Promotion (Instituto de Salud Carlos III-ISCIII/RD21/0016/0022/Co-funded by European Union), and the Spanish Diabetes Society.

References

- Dodig S, Ćepelak I, Pavić I. Hallmarks of senescence and aging. *Biochem Med (Zagreb)* 2019 Oct 15;29(3): 2019. 10.11613/BM.2019.030501.
- Ferrucci L, Gonzalez-Freire M, Fabbri E, Simonsick E, Tanaka T, Moore Z, et al. Measuring biological aging in humans: A quest. *Aging Cell* 2020;19(2). <https://doi.org/10.1111/acel.v19.210.1111/accel.13080>.
- Akintola AA, Noordam R, Jansen SW, et al. Accuracy of continuous glucose monitoring measurements in normo-glycemic individuals. *PLoS One* 2015 Oct 7;10(10), 2015. 10.1371/journal.pone.0139973.
- Borg R, Kuenen JC, Carstensen B, Zheng H, Nathan DM, Heine RJ, et al. Real-life glycaemic profiles in non-diabetic individuals with low fasting glucose and normal HbA1c: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study. *Diabetologia* 2010;53(8): 1608–11.
- Mazze RS, Strock E, Wesley D, Borgman S, Morgan B, Bergenstal R, et al. Characterizing glucose exposure for individuals with normal glucose tolerance using continuous glucose monitoring and ambulatory glucose profile analysis. *Diabetes Technol Ther* 2008;10(3):149–59.
- Derosa G, Salvadeo SAT, Meru R, D'Angelo A, Ciccarelli L, Piccinni MN, et al. Continuous glucose monitoring system in free-living healthy subjects: results from a pilot study. *Diabetes Technol Ther* 2009;11(3):159–69. <https://doi.org/10.1089/dia.2008.0101>.
- Fox LA, Beck RW, Xing D. Juvenile diabetes research foundation continuous glucose monitoring study group. Variation of interstitial glucose measurements assessed by continuous glucose monitors in healthy, nondiabetic individuals. *Diabetes Care* 2010;33(6):1297–9. <https://doi.org/10.2337/dc09-1971>.
- Nomura K, Saitoh T, Kim GU, Yamanouchi T. Glycemic profiles of healthy individuals with low fasting plasma glucose and HbA1c. *ISRN Endocrinol* 2011; 2011:1–6. <https://doi.org/10.5402/2011/435047>.
- Gude F, Díaz-Vidal P, Rúa-Pérez C, Alonso-Sampedro M, Fernández-Merino C, Rey-García J, et al. Glycemic variability and its association with demographics and lifestyles in a general adult population. *J Diabetes Sci Technol* 2017;11(4):780–90. <https://doi.org/10.1177/1932296816682031>.
- Rodríguez-Segade S, Rodríguez J, Camiña F, Fernández-Areán M, García-Ciudad V, Pazos-Couselo M, et al. Continuous glucose monitoring is more sensitive than HbA1c and fasting glucose in detecting dysglycaemia in a Spanish population without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;142:100–9. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.05.026>.
- Shah VN, DuBose SN, Li Z, et al. Continuous glucose monitoring profiles in healthy nondiabetic participants: A multicenter prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019 1;104(10):4356–4364. 10.1210/je.2018-02763.
- American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020, 43(Suppl 1): S14-S31. 10.2337/dc20-S002.
- Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, et al. IFCC Working Group on HbA1c Standardization: IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. *Clin Chem* 2004 50: 166-174. 10.1373/clinchem.2003.024802.
- Beck RW, Connor CG, Mullen DM, Wesley DM, Bergenstal RM. The fallacy of average: how using HbA1c alone to assess glycemic control can be misleading. *Diabetes Care* 2017;40(8):994–9. <https://doi.org/10.2337/dc17-0636>.
- Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019;42:1593–603. <https://doi.org/10.2337/dc19-0028>.
- Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care* 2019;42(3):400–5. <https://doi.org/10.2337/dc18-1444>.
- Zhou J, Li H, Ran X, Yang W, Li Q, Peng Y, et al. Reference values for continuous glucose monitoring in Chinese subjects. *Diabetes Care* 2009;32(7):1188–93. <https://doi.org/10.2337/dc09-0076>.
- Zhou J, Li H, Ran X, Yang W, Li Q, Peng Y, et al. Establishment of normal reference ranges for glycaemic variability in Chinese subjects using continuous glucose monitoring. *Med Sci Monit* 2011;17(1):CR9–13.
- Engberg S, Vistisen D, Lau C, Glümer C, Jørgensen T, Pedersen O, et al. Progression to impaired glucose regulation and diabetes in the population-based Inter99 study. *Diabetes Care* 2009;32(4):606–11. <https://doi.org/10.2337/dc08-1869>.
- Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, et al. Prediabetes: A high-risk state for developing diabetes. *Lancet* 2012 Jun 16; 379(9833): 2279–2290. 10.1016/S0140-6736(12)60283-9.
- Forouhi NG, Luan J, Hennings S, Wareham NJ. Incidence of Type 2 diabetes in England and its association with baseline impaired fasting glucose: the Ely study 1990–2000. *Diabet Med* 2007;24(2):200–7. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02068.x>.
- Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007;30(3):753–9. <https://doi.org/10.2337/dc07-9920>.
- Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the diabetes prevention program outcomes study. *Lancet* 2009 Nov 14;374(9702):1677–86. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61457-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61457-4).
- Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006 Sep 23;368(9541):1096–105. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)9420-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)9420-8).
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346: 393–403. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512>.
- Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006;49(2):289–97. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-0097-z>.
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004 Jan;27(1):155–61. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.1.155>.
- Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344(8):1343–50.
- Leviton 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(19):2147. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.19.2147>.
- Ferch K, Alsema M, Mela DJ, Borg R, Vistisen D. Relative contributions of preprandial and postprandial glucose exposures, glycemic variability, and non-glycemic factors to HbA1c in individuals with and without diabetes. *Nutr Diabetes* 2018;8(1). <https://doi.org/10.1038/s41387-018-0047-8>.
- Hill NR, Oliver NS, Choudhary P, Levy JC, Hindmarsh P, Matthews DR. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technol Ther* 2011;13(9):921–8. <https://doi.org/10.1089/dia.2010.0247>.
- Rodríguez-Segade S, Rodríguez J, Camiña F, Sanmartín-Portas L, Gerpe-Jamardo J, Pazos-Couselo M, et al. Prediabetes defined by HbA1c and by fasting glucose: differences in risk factors and prevalence. *Acta Diabetol* 2019;56(9):1023–30. <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01342-5>.

La presente tesis doctoral recoge el estudio observacional de carácter transversal realizado con el objetivo de analizar la evolución de los parámetros de glucosa en individuos sin diabetes mediante monitorización continua de glucosa intersticial.

Se han efectuado dos periodos de monitorización con una separación de 5 años a 125 sujetos clasificados como normoglucémicos al inicio. Al cabo de este tiempo se han observado cambios significativos en parámetros de glucosa y variabilidad glucémica, así como en variables antropométricas y bioquímicas.

Obtener datos de glucosa en población sana y estudiar su evolución ha permitido analizar aquellos valores que se alteran con el envejecimiento, actualizando el conocimiento del efecto del paso del tiempo en la fisiología humana.