

Riesgo glucémico y contribución de la glucemia posprandial a la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c})

F.J. García Soidán

VERSIÓN RESUMIDA

Consulte la edición íntegra en: www.atenprimaria.com/51.777

Hiperglucemia: factor importante en el desarrollo de las complicaciones de la diabetes

Un elevado número de pruebas indica que la hiperglucemia es un factor primario que fomenta el desarrollo de complicaciones relacionadas con la diabetes. De hecho, muchos estudios han demostrado que el aumento crónico de la concentración de glucosa en sangre influye en gran medida en la intensidad y la gravedad de las complicaciones relacionadas con la diabetes¹⁻⁴.

¿Qué es la HbA_{1c}?

La concentración de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) en la sangre refleja el promedio de la glucemia durante los 2-3 meses anteriores, de tal manera que un incremento progresivo de la concentración de HbA_{1c} se ha convertido en sinónimo de aumento del riesgo de complicaciones y de avance de la enfermedad⁵⁻¹¹.

Glucosa posprandial y en ayunas: un arma de doble filo

La hiperglucemia se puede producir como elevación crónica de la glucosa plasmática en ayunas (GPA), como elevaciones frecuentes y excesivas de la glucosa posprandial (GPP) o como elevación de ambas. Cada vez hay más pruebas de que la elevación tanto de la GPP como de la GPA contribuyen al control glucémico global, determinado por la HbA_{1c}, y que la extensión de las complicaciones depende de la duración de la enfermedad.

Esta elevada prevalencia de cifras de GPP alta es especialmente importante, ya que diversos estudios han demostrado que, al igual que la GPA, la GPP excesiva favorece la presentación de complicaciones microvasculares¹²⁻¹⁴. De hecho, un control intensivo de la GPP reduce en un 50-60% este tipo de complicaciones^{15,16}. En cuanto al riesgo macrovascular, la GPP elevada también es un factor de riesgo independiente y progresivo de mortalidad cardiovascular (CV)^{6,8,17,18}. De esta forma, en contraste con la GPA, la GPP elevada es un factor fiable de predicción del riesgo de complicaciones macrovasculares y de mortalidad CV y por cualquier causa^{13,19}.

La contribución de la GPP a la HbA_{1c} aumenta a lo largo de todo el espectro de la enfermedad

En los primeros años después del diagnóstico de diabetes tipo 2, se manifiesta un bien conocido aumento progresivo y paralelo de la GPA y de la concentración de HbA_{1c}²⁰. Aunque resulta difícil determinar la contribución relativa de la GPP y la GPA a la concentración de HbA_{1c} durante este período, la tendencia similar observada entre la GPA y la concentración de HbA_{1c} sugiere que la GPA es el factor principal. Aproximadamente 6 años después del diagnóstico, cuando cesa la relación previamente estrecha de la GPA y la HbA_{1c}, el control adicional de la GPP evita completamente este incremento progresivo de la concentración de HbA_{1c}, lo que sugiere que ya se ha iniciado una notable contribución de la GPP en la concentración de HbA_{1c} como demuestra el estudio Kumamoto⁹. Este proceso se hace aún más evidente al seguir avanzando la enfermedad, lo que indica una contribución progresivamente mayor de la GPP a la concentración de HbA_{1c} a medida que ésta evoluciona (fig. 1)²⁰.

Un mal control de la glucemia *per se* también parece estar asociado con un aumento de la contribución de la GPP. Por ejemplo, en los diabéticos tipo 2 con control glucémico «regular» (HbA_{1c} > 7,0% y ≤ 8,5%), se observa que las variaciones de la GPP a las 2 horas han aumentado proporcionalmente más que la GPA, como lo indica una relación GPP/GPA > 1. Aún más, cuando la concentración de HbA_{1c} es ≥ 8,5%, lo que representa un mal control glucémico, la contribución de la GPP es superior, debido a una contribución proporcionalmente mayor de la GPP a las 5 horas (fig. 2)⁸.

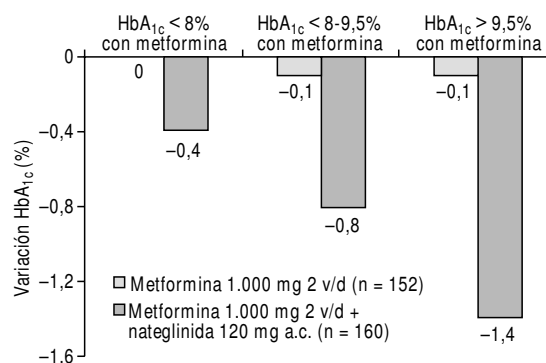
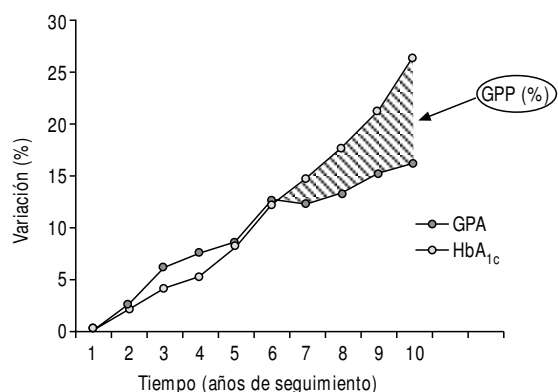
Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Porriño. Pontevedra. España.

Correspondencia:
Francisco Javier García Soidán.
Centro de Salud de Porriño.
C/ Fernández Areal, s/n.
36400 Porriño (Pontevedra). España.
Correo electrónico:
med017098@saludalia.com
francisco.garcia.soidan@sergas.es

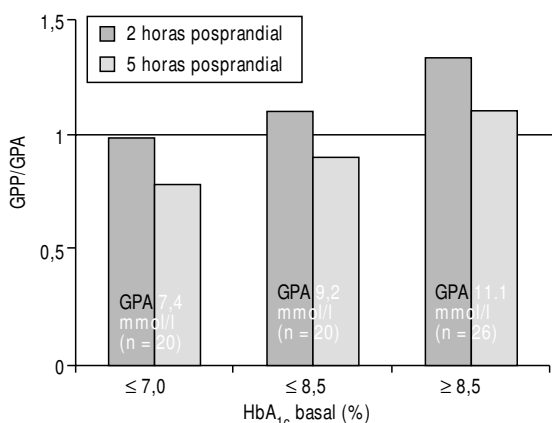
Manuscrito recibido el 4 de septiembre de 2002.

Manuscrito aceptado para su publicación el 4 de septiembre de 2002.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2. Glucosa plasmática en ayunas. Glucosa posprandial. Hemoglobina glucosilada.



En pacientes con respuesta insuficiente a los insulinosensibilizadores, como la metformina, el control de la GPP es más eficaz para disminuir la HbA_{1c} cuando el control glucémico es peor. Adaptada de Marre M, et al. Diabetes Obes Metab 2002;4:177-86²³.



La GPP contribuye progresivamente más que la GPA a la concentración de HbA_{1c} a medida que se deteriora el control glucémico. Adaptada de Avignon A, et al. Diabetes Care 1997;20:1822-6⁸.

Estos resultados, y otros usando el inhibidor de la alfa-glucosidasa acarbosa, demuestran que el tratamiento que se plantea reducir la GPP además de la GPA puede ser mejor método a largo plazo para disminuir la HbA_{1c}, retrasar el avance de la enfermedad y minimizar el riesgo de complicaciones^{21,22}.

Cuando se usó nateglinida, se observó que la reducción adicional de HbA_{1c} era más pronunciada cuando el control

glucémico era malo, es decir, cuando la concentración de HbA_{1c} era relativamente alta. Esto sugiere nuevamente que la GPP contribuye más a la concentración de HbA_{1c} cuando existe un mal control (fig. 3)²³.

Pico de GPP, variabilidad de la glucosa o exposición global: ¿de qué depende el riesgo?

Estudios *in vitro* con células humanas demuestran que las concentraciones altas e intermitentes de glucosa se asocian con lesión celular y muerte, lo que sugiere que una gran variabilidad del control glucémico puede ser más nociva que una elevación «estable» de la glucemia *per se*²⁴⁻²⁶.

Bibliografía

1. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. Diabetes Metab 1977;3:245-56.
2. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. Diabetes Care 1995;18:258-71.
3. Klein R, Klein BEK, Moss SE, David MD, DeMets DL. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. J Am Med Assoc 1988;260:2864-71.
4. Liu QZ, Knowler WC, Nelson RG, Saad MF, Charles MA, Liebow IM, et al. Insulin treatment, endogenous insulin concentration, and ECG abnormalities in diabetic Pima Indians. Cross sectional and prospective analyses. Diabetes 1992;41:1141-50.
5. Rohlfing C, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA_{1c}: analysis of glucose profiles and HbA_{1c} in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 2002;25:275-8.

6. Monnier L. Is postprandial glucose a neglected cardiovascular risk factor in type 2 diabetes? *Eur J Clin Invest* 2000;30(Suppl 2):3-11.
7. UKPDS 34. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 1998;352:854-65.
8. Avignon A, Radauceanu A, Monnier L. Nonfasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:1822-6.
9. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-17.
10. Nathan D, Singer D, Hurxthal K, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *N Engl J Med* 1984;310:341-6.
11. Svendsen P, Lauritzen T, Soegaard U, Nerup J. Glycosylated haemoglobin and steady-state mean blood glucose concentration in Type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1982;23:403-5.
12. Stratton IM, Adler AI, Neil AW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). *BMJ* 2000;321:405-12.
13. The DECODE study group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999;354:617-21.
14. Ceriello A. The emerging role of post-prandial hyperglycemic spikes in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabet Med* 1998;15:188-93.
15. The DCCT Research Group. The relationship of glycemic exposure to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995;44:968-83.
16. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 2):B21-B29.
17. Bouma M, Dekker JH, De Sonnaville JJ, Van der Does FE, De Vries H, Kriegsman DM, et al. How valid is fasting plasma glucose as a parameter of glycemic control in non-insulin-using patients with type 2 diabetes? *Diabetes Care* 1999;22:904-7.
18. Soonthornpun S, Rattarasam C, Leelawattana R, Setasuban W. Postprandial plasma glucose: a good index of glycemic control in type 2 diabetic patients having near-normal fasting glucose levels. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;46:23-7.
19. The DECODE study group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality. Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-404.
20. UKPDS 33. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
21. Bastyr E, Stuart CA, Brodows RG, Schwartz S, Graf CJ, Zagar Z, et al. Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA_{1c}. IOEZ Study Group. *Diabetes Care* 2000;23:1236-41.
22. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, for the STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Diabetes Care* 2002;25:2072-7.
23. Marre M, Van Gaal L, Usadel K, Ball M, Whatmough I, Guizard C. Nateglinide improves glycaemic control when added to metformin monotherapy: results of a randomized trial with type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab* 2002;4:177-86.
24. Risso A, Mercuri F, Quagliaro L, Damante G, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281:E924-30.
25. Jones S, Saunders HJ, Qi W, Pollock CA. Intermittent high glucose enhances cell growth and collagen synthesis in cultured human tubulointerstitial cells. *Diabetologia* 1999;42:1113-9.
26. Li W, Liu X, Yanoff M, Cohen S, Ye X. Cultured retinal capillary pericytes die by apoptosis after an abrupt fluctuation from high to low glucose levels: a comparative study with retinal capillary endothelial cells. *Diabetologia* 1996;39:537-47.