

ORIGINAL

Relación entre hemoglobina glucosilada, tiempo en rango y variabilidad glucémica en una cohorte de pacientes pediátricos y adultos con diabetes tipo 1 con monitorización flash de glucosa



Gonzalo Díaz-Soto^{a,*}, M. Pilar Bahillo-Currieses^{b,1}, Rebeca Jimenez^a,
María de la O. Nieto^a, Emilia Gomez^a, Beatriz Torres^a,
Juan Jose López Gomez^a y Daniel de Luis^a

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición Clínica (IENVa), Universidad de Valladolid, Valladolid, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

Recibido el 8 de junio de 2020; aceptado el 23 de septiembre de 2020

Disponible en Internet el 2 de marzo de 2021

PALABRAS CLAVE

HbA_{1c};
Diabetes tipo 1;
Tiempo en rango
(TIR);
Monitorización flash
de glucosa

Resumen

Objetivos: La monitorización flash de glucosa en pacientes con diabetes tipo 1 proporciona nuevos datos glucométricos que permiten evaluar el control glucémico más allá de la HbA_{1c}. El objetivo del presente estudio fue evaluar la relación de la HbA_{1c}, el tiempo en rango (TIR) y la variabilidad glucémica en una cohorte de pacientes pediátricos y adultos con diabetes tipo 1 y monitorización flash de glucosa.

Material y métodos: Estudio transversal en 195 pacientes con diabetes tipo 1 (42,6% mujeres, 70 pediátricos, 26,2% infusor subcutáneo de insulina, 28,7% coeficiente de variación [CV] \leq 36%) en tratamiento intensivo y monitorización flash de glucosa. Se evaluaron datos clínicos, analíticos y glucométricos.

Resultados: La relación entre el TIR y la HbA_{1c} mostró una correlación lineal fuerte negativa ($R = -0,746$; $R^2 = 0,557$; $p < 0,001$), modificada en pacientes con $CV \leq 36\%$ ($R = -0,852$; $R^2 = 0,836$) frente a aquellos con un $CV > 36\%$ ($R = -0,703$; $R^2 = 0,551$). Esta misma correlación se observó al evaluar el TIR y el Glucose Management Indicator ($R = -0,846$; $R^2 = 0,715$; $p < 0,001$), tanto en pacientes con $CV \leq 36\%$ ($R = -0,980$; $R^2 = 0,960$) como en aquellos con $CV > 36\%$ ($R = -0,837$; $R^2 = 0,701$); $p < 0,001$. Ambas correlaciones se mantuvieron estables al ser evaluadas de manera independiente en población pediátrica ($R = -0,724$; $R^2 = 0,525$; $p < 0,001$), adultos ($R = -0,706$; $R^2 = 0,498$; $p < 0,001$) y por tipo de tratamiento: múltiples dosis de insulina ($R = -0,747$; $R^2 = 0,558$; $p < 0,001$) e infusor subcutáneo de insulina ($R = -0,711$; $R^2 = 0,506$; $p < 0,001$). En un modelo de regresión multivariante adoptando la HbA_{1c} como variable dependiente, exclusivamente el TIR ($\beta = -0,031$; $p < 0,001$), el CV ($\beta = 0,843$; $p < 0,05$) y la interacción TIR-CV ($\beta = -0,017$; $p < 0,01$) mantuvieron la significación estadística.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: diazsotogonzalo@gmail.com (G. Díaz-Soto).

¹ GDS y MPBH han colaborado a este manuscrito por igual.

Conclusiones: La variabilidad glucémica definida por el CV modifica la relación entre el TIR y la HbA_{1c}/Glucose Management Indicator y debe tenerse en cuenta a la hora de individualizar objetivos de TIR, independientemente de la edad o el tipo de tratamiento utilizado.
© 2021 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

HbA_{1c};
Type 1 diabetes;
Time in range (TIR);
Flash glucose
monitoring

The relationship between glycosylated hemoglobin, time-in-range and glycemic variability in type 1 diabetes patients under flash glucose monitoring

Abstract

Objectives: Flash glucose monitoring in patients with type 1 diabetes provides new glucometric data that allow for the assessment of glycemic control beyond HbA_{1c}. The objective of the study was to evaluate the relationship between HbA_{1c}, time-in-range (TIR) and glycemic variability in a cohort of pediatric and adult patients with type 1 diabetes and treatment with flash glucose monitoring.

Material and methods: This was a cross-sectional study in 195 patients with type 1 diabetes (42.6% females, 70 pediatric, 26.2% continuous subcutaneous insulin infusion, 28.7% coefficient of variation [CV] \leq 36%) in intensive treatment and flash glucose monitoring. Clinical, analytical and glucometric data were evaluated.

Results: The relationship between the TIR and HbA_{1c} showed a strong negative linear correlation ($R = -0.746$; $R^2 = 0.557$; $P < .001$), modified in those patients with $CV \leq 36\%$ ($R = -0.852$; $R^2 = 0.836$) compared to $CV > 36\%$ ($R = -0.703$; $R^2 = 0.551$). A similar correlation was found when evaluating the TIR and the Glucose Management Indicator ($R = -0.846$; $R^2 = 0.715$; $P < .001$); in patients with $CV \leq 36\%$ ($R = -0.980$; $R^2 = 0.960$) versus $CV > 36\%$ ($R = -0.837$; $R^2 = 0.701$); $P < .001$. Both correlations remained stable in the pediatric population ($R = -0.724$; $R^2 = 0.525$; $P < .001$) and adults ($R = -0.706$; $R^2 = 0.498$; $P < .001$) and by type of treatment: multiple doses of insulin ($R = -0.747$; $R^2 = 0.558$; $P < .001$) and continuous subcutaneous insulin infusion ($R = -0.711$; $R^2 = 0.506$; $P < .001$). In a multiple regression analysis evaluating HbA_{1c} as dependent variable, the only parameters that maintained statistical significance were the TIR ($\beta = -0.031$; $P < .001$), CV ($\beta = 0.843$; $P < .05$) and TIR-CV interaction ($\beta = -0.017$; $P < .01$).

Conclusions: The glycemic variability defined by the CV modifies the relationship between the TIR and HbA_{1c}/Glucose Management Indicator and should be taken into account when individualizing TIR targets, regardless of age or the type of treatment used.

© 2021 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La implantación progresiva de la monitorización intersticial de glucosa (MIG), junto a su evolución tecnológica y financiación, han supuesto una revolución en la aproximación al control metabólico en la diabetes mellitus tipo 1 (DM1). A pesar de que la relación entre la HbA_{1c} y el desarrollo de complicaciones crónicas está ampliamente demostrada, la ingente cantidad de datos proporcionados por la MIG ha originado un cambio en la percepción del control glucémico «más allá de la HbA_{1c}»¹. De hecho, son numerosos los autores que abogan por la sustitución de los parámetros de control clásico de DM1 (HbA_{1c} e hipoglucemias) por nuevas glucométricas derivadas de la evaluación de la MIG, tanto medidas de centralidad (tiempo en rango [TIR]) como de variabilidad glucémica (VG) (coeficiente de variación [CV], desviación estándar [DE], etc.).²

Las limitaciones aducidas para la sustitución de la HbA_{1c} incluyen: la falta de precisión de su medición en el laboratorio en situaciones clínicas comunes (hemoglobinopatías, anemia, uremia y embarazo, entre otras), su relación

variable y no predecible con la glucosa media de manera individual, así como una vida media en torno a los 3 meses, que no permite ver cambios rápidos en la evaluación del control glucémico³.

Frente a los parámetros clásicos de control, el TIR y el CV se han postulado como las métricas preferidas, en parte dada su estrecha relación con los niveles de HbA_{1c} y de hipoglucemia, respectivamente^{4,5}. Además, estudios preliminares han relacionado sus niveles con el desarrollo de complicaciones crónicas⁶. A pesar de ello, los intervalos de referencia asumidos como normales (TIR $> 70\%$ y CV $\leq 36\%$) no han sido derivados directamente de estudios prospectivos, sino basados en su relación lineal con los parámetros clásicos: HbA_{1c} $< 7,0\%$ y aumento de la incidencia de hipoglucemias graves, respectivamente^{5,7}. Recientemente, algunos autores han cuestionado esta correlación debido a la falta de precisión de la relación lineal entre la HbA_{1c} y el TIR⁷, semejante a la existente entre la HbA_{1c} y la glucosa media⁸. De hecho, estudios recientes en pacientes con diabetes tipo 2 y monitorización continua de glucosa retrospectiva justifican la falta de correlación entre el TIR y la HbA_{1c} por la

influencia de la VG, e insisten en la necesidad de establecer objetivos individualizados de TIR teniendo en cuenta este factor⁹.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la correlación entre el TIR y la HbA_{1c} y su relación con la VG, en una cohorte de pacientes pediátricos y adultos con DM1 en tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI) o infusor subcutáneo de insulina (ISCI) y monitorización flash de glucosa (MFG).

Material y métodos

Estudio transversal en una cohorte de pacientes con DM1 en tratamiento intensivo con insulina (ISCI o MDI) y MFG (Free Style Libre, Abbot Diabetes Care, Witney, Reino Unido), en seguimiento en la Unidad de Endocrinología Pediátrica y el Servicio de Endocrinología y Nutrición de Adultos de un hospital terciario. La prescripción de la MFG se realizó siguiendo los criterios de financiación pública y priorización aprobados por el Sistema Nacional de Salud (discapacidad visual o limitaciones funcionales graves, hipoglucemias de repetición, y mujeres embarazadas o que planifiquen un embarazo). Se recogieron datos clínicos y analíticos (HbA_{1c}: inmunoanálisis de inhibición turbidimétrico; NGSP, Roche Diagnostics, Ginebra, Suiza), así como datos de control metabólico a través del análisis de la descarga del dispositivo. Para ello, se analizaron los últimos 15 días de MFG previos a la consulta presencial y tras un mínimo de 3 meses de utilización del dispositivo. Se recogieron datos glucométricos de MFG definidos como: glucemia media, TIR (%) (definido como tiempo entre 70-180 mg/dl de glucosa), CV (%), DE (mg/dl), Glucose Management Indicator (GMI), tiempo por encima del rango (TAR [%], definido como tiempo > 180 mg/dl de glucosa), tiempo por debajo del rango (TBR [%], definido como tiempo < 70 mg/dl de glucosa), número de escaneos y uso de sensor¹⁰. Se excluyeron aquellos pacientes con menos del 80% de uso del dispositivo. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del centro hospitalario.

Los resultados se expresaron como media y DE. La distribución normal de las variables se analizó con el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas con distribución normal se analizaron con una prueba t de Student bilateral. Las variables no paramétricas se evaluaron mediante la prueba de U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se evaluaron mediante el test Chi al cuadrado y, cuando fue necesario, el test exacto de Fisher. La asociación de variables cuantitativas se calculó utilizando el coeficiente de correlación lineal de Pearson. Por último, se utilizó un modelo de regresión múltiple que incorporara como variables independientes el efecto del TIR, el CV, la edad y el tipo de tratamiento realizado, así como la interacción entre TIR y CV (TIR-CV), sobre la HbA_{1c} como variable dependiente.

Aquellos valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos. Se utilizó el paquete estadístico SPSS® versión 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.) para el análisis.

Resultados

Se estudiaron 195 pacientes con DM1, de los cuales 70 eran pacientes pediátricos y adolescentes (menores de 20 años) y 125 adultos (≥ 20 años). El 42,6% eran mujeres. El 26,2% realizaban tratamiento con ISCI y el 28,7% presentaban un CV $\leq 36\%$. Dentro del grupo pediátrico, la edad media fue $12,0 \pm 3,4$ años, la evolución media de la diabetes $5,0 \pm 3,5$ años y la HbA_{1c} media $6,8 \pm 0,6\%$, realizando el 28,6% tratamiento con ISCI. La media de escaneos diarios de MFG fue de $12,4 \pm 6,8$, con glucemia media de 150 ± 27 mg/dl, DE de $63,7 \pm 18,7$ mg/dl, CV de $42,2 \pm 8,6\%$ y TIR de $64,5 \pm 15,9\%$.

Dentro del grupo de adultos (≥ 20 años), la edad media fue de $37,7 \pm 12,3$ años, la evolución media de la diabetes $18,6 \pm 10,8$ años y la HbA_{1c} media $7,4 \pm 1,1\%$. La media de escaneos diarios de MFG fue de $10,2 \pm 6,6$, con una glucemia media de 173 ± 37 mg/dl, DE de $68,3 \pm 21,8$ mg/dl, CV de $40,6 \pm 7,1\%$ y TIR de $52,9 \pm 16,2\%$ (tabla 1).

Al evaluar la relación entre el TIR y la HbA_{1c} se observó una correlación lineal fuerte negativa ($R = -0,746$; $R^2 = 0,557$; $p < 0,001$) (fig. 1). Es decir, cada aumento absoluto de TIR del 10% supondría una modificación del 0,75% en la HbA_{1c}. Sin embargo, esta correlación se modificó al evaluarla en pacientes con baja VG (CV $\leq 36\%$) ($R = -0,852$; $R^2 = 0,836$), presentando una correlación mayor, frente a aquellos con un índice de VG elevado (CV $> 36\%$) ($R = -0,703$; $R^2 = 0,551$); $p < 0,001$ (fig. 2A).

Al evaluar la relación entre el TIR y el GMI se observó una correlación lineal fuerte negativa ($R = -0,846$; $R^2 = 0,715$; $p < 0,001$). De la misma manera, esta correlación se modificó al evaluar los pacientes con baja VG (CV $\leq 36\%$) ($R = -0,980$; $R^2 = 0,960$) frente a aquellos con VG elevada (CV $> 36\%$) ($R = -0,837$; $R^2 = 0,701$); $p < 0,001$ (fig. 2B).

La correlación TIR-HbA_{1c} se mantuvo estable al evaluar de manera independiente la población pediátrica ($R = -0,724$; $R^2 = 0,525$; $p < 0,001$) y adulta ($R = -0,706$; $R^2 = 0,498$; $p < 0,001$), así como al evaluar el tipo de tratamiento utilizado: MDI ($R = -0,747$; $R^2 = 0,558$; $p < 0,001$) e ISCI ($R = -0,711$; $R^2 = 0,506$; $p < 0,001$).

Al analizar la HbA_{1c} como variable dependiente en un modelo de regresión múltiple que incluía el TIR, el CV, la interacción TIR-CV, la edad y el tipo de tratamiento realizado como variables independientes, las únicas variables que mantuvieron la significación estadística fueron el TIR ($\beta = -0,031$; $p < 0,001$), el CV ($\beta = 0,843$; $p < 0,05$) y la interacción TIR-CV ($\beta = -0,017$; $p < 0,01$).

Por último, se evaluó la correlación entre las diferentes glucométricas empleadas, observándose una mayor correlación estadísticamente significativa entre aquellas variables con mayor componente de centralidad (glucosa media, HbA_{1c}, GMI, TIR y TAR) y aquellas con mayor componente de dispersión de los valores de glucosa (DE, CV y TBR). Por último, el mayor porcentaje de uso del dispositivo (número de escaneos y uso de sensor) se correlacionó con mejores valores en los parámetros de control metabólico (tabla 2).

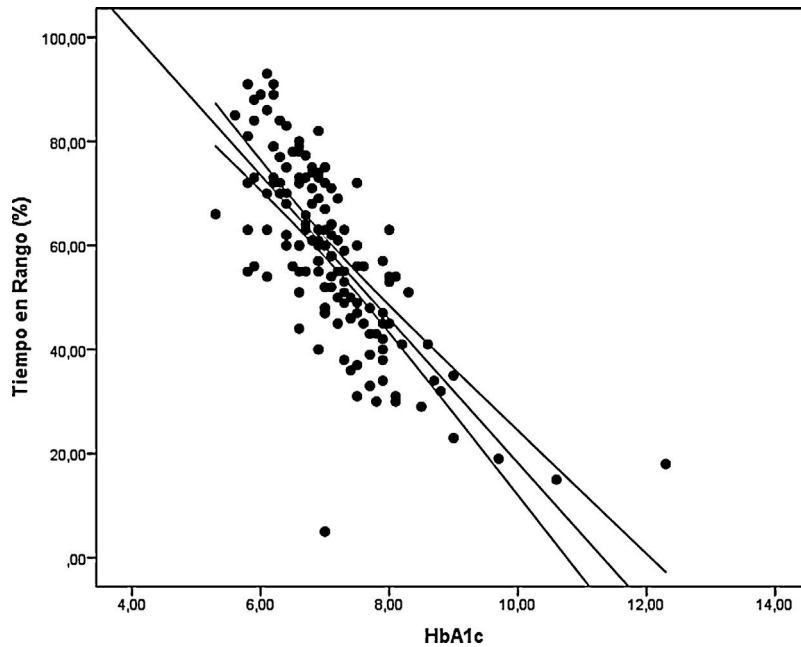
Discusión

La MIG ha supuesto una revolución en la aproximación al control metabólico en DM1. De hecho, algunos autores han promulgado la sustitución de la HbA_{1c} como único paráme-

Tabla 1 Comparativa de resultados entre población pediátrica y adultos

	< 20 años	≥ 20 años	p
Número de pacientes	70	125	-
Edad media (años)	12,0 ± 3,4	37,7 ± 12,3	-
Evolución media diabetes (años)	5,0 ± 3,5	18,6 ± 10,8	-
Mujeres (%)	48,3	41,6	ns
ISCI (%)	28,6	24,8	ns
HbA _{1c} (%)	6,8 ± 0,6	7,4 ± 1,1	< 0,001
GMI (%)	6,8 ± 0,6	7,6 ± 1,6	< 0,05
Glucemia media (mg/dl)	150 ± 27	173 ± 37	< 0,001
DE (mg/dl)	63,7 ± 18,7	68,3 ± 21,8	ns
CV (%)	42,2 ± 8,6	40,6 ± 7,1	ns
TIR (%)	64,5 ± 15,9	52,9 ± 16,2	< 0,001
TAR (%)	17,8 ± 7,8	40,7 ± 18,2	< 0,001
TBR (%)	5,8 ± 3,8	6,7 ± 5,4	ns
Número de escaneos del sensor/día	15,9 ± 7,4	10,2 ± 6,6	< 0,05
Uso sensor (%)	93,8 ± 6,8	90,1 ± 11,1	ns

CV: coeficiente de variación; DE: desviación estándar; GMI: Glucose Management Indicator; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada plasmática; ISCI: infusor subcutáneo de insulina; ns: no significativo; TAR: tiempo por encima del rango; TBR: tiempo por debajo del rango; TIR: tiempo en rango.

**Figura 1** Correlación entre HbA_{1c} plasmática y tiempo en rango.

tro de control, cuya determinación examina de manera casi exclusiva la distribución central de los valores de glucosa⁶. Si bien es cierto que la HbA_{1c} presenta ciertas limitaciones bien conocidas que pueden dificultar su interpretación³, es a su vez el parámetro con mayor evidencia científica relacionada con el desarrollo de complicaciones a largo plazo¹¹. Por ello, resulta prometedora su sustitución por nuevos parámetros glucométricos que permitan una valoración más completa del perfil glucémico sin las limitaciones de la HbA_{1c}: centralidad (TIR), hipoglucemia (TBR), hiperglucemia (TAR) y VG (CV).

La relación entre el TIR y la HbA_{1c}, ambos parámetros de centralidad, resulta de especial interés a la hora de

plantear la sustitución de la HbA_{1c} o la complementariedad entre ambas variables. Estudios recientes han descrito la fuerte relación lineal existente entre la HbA_{1c} y el TIR^{5,7}. De hecho, aquellos autores que respaldan esta sustitución se basan en su estrecha correlación. Sin embargo, parece razonable pensar que aquellos pacientes con mayor VG deberían presentar índices menores de TIR incluso ante la misma HbA_{1c}, por lo que el objetivo de control del TIR debería individualizarse teniendo en cuenta la VG de cada individuo o incluso su tipo de diabetes. Hasta el momento, tan solo un estudio en pacientes con diabetes tipo 2 y monitorización continua de glucosa retrospectiva durante 72 h ha valorado la influencia de la VG en la correlación entre GMI y

Tabla 2 Correlación entre variables glucométricas

		HbA _{1c}	GMI	Glucosa media	DE	CV	TIR	TAR	TBR	% uso	Número escaneos
HbA _{1c}	r	1,00	0,863	0,856	0,548	0,129	-0,746	0,772	-0,243	-0,208	-0,244
	p	-	<0,001	<0,001	<0,001	ns	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
GMI	r	0,863	1,00	0,984	0,602	0,129	-0,846	0,901	-0,357	-0,187	-0,289
	p	<0,001	-	<0,001	<0,001	ns	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001
Glucosa media	r	0,856	0,984	1,00	0,617	0,112	-0,857	0,888	-0,376	-0,234	-0,314
	p	<0,001	<0,001	-	<0,001	ns	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001
DE	r	0,548	0,602	0,617	1,00	0,685	-0,712	0,493	0,085	-0,402	-0,386
	p	<0,001	<0,001	<0,001	-	<0,001	<0,001	<0,001	ns	<0,001	<0,001
CV	r	0,129	0,129	0,112	0,685	1,00	-0,381	-0,009	0,561	-0,307	-0,316
	p	ns	ns	ns	<0,001	-	<0,001	ns	<0,001	<0,001	<0,001
TIR	r	-0,746	-0,846	-0,857	-0,712	-0,381	1,00	-0,840	0,025	0,289	0,383
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-	<0,001	ns	<0,001	<0,001
TAR	r	0,772	0,901	0,888	0,493	-0,009	-0,840	1,00	-0,281	-0,184	-0,299
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	ns	<0,001	-	<0,001	<0,05	<0,001
TBR	r	-0,243	-0,357	-0,376	0,085	0,561	0,025	-0,281	1,00	-0,187	-0,177
	p	<0,001	<0,001	<0,001	ns	<0,001	ns	<0,001	-	<0,05	<0,05
% uso	r	-0,208	-0,187	-0,234	-0,402	-0,307	0,289	-0,184	-0,187	1,00	0,461
	p	<0,001	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05	<0,05	-	<0,001
Número escaneos	r	-0,244	-0,289	-0,314	-0,386	-0,316	0,383	-0,299	-0,177	0,461	1,00
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001	-

CV: coeficiente de variación; DE: desviación estándar; GMI: Glucose Management Indicator; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada plasmática; ns: no significativo; TAR: tiempo por encima del rango; TBR: tiempo por debajo del rango; TIR: tiempo en rango.

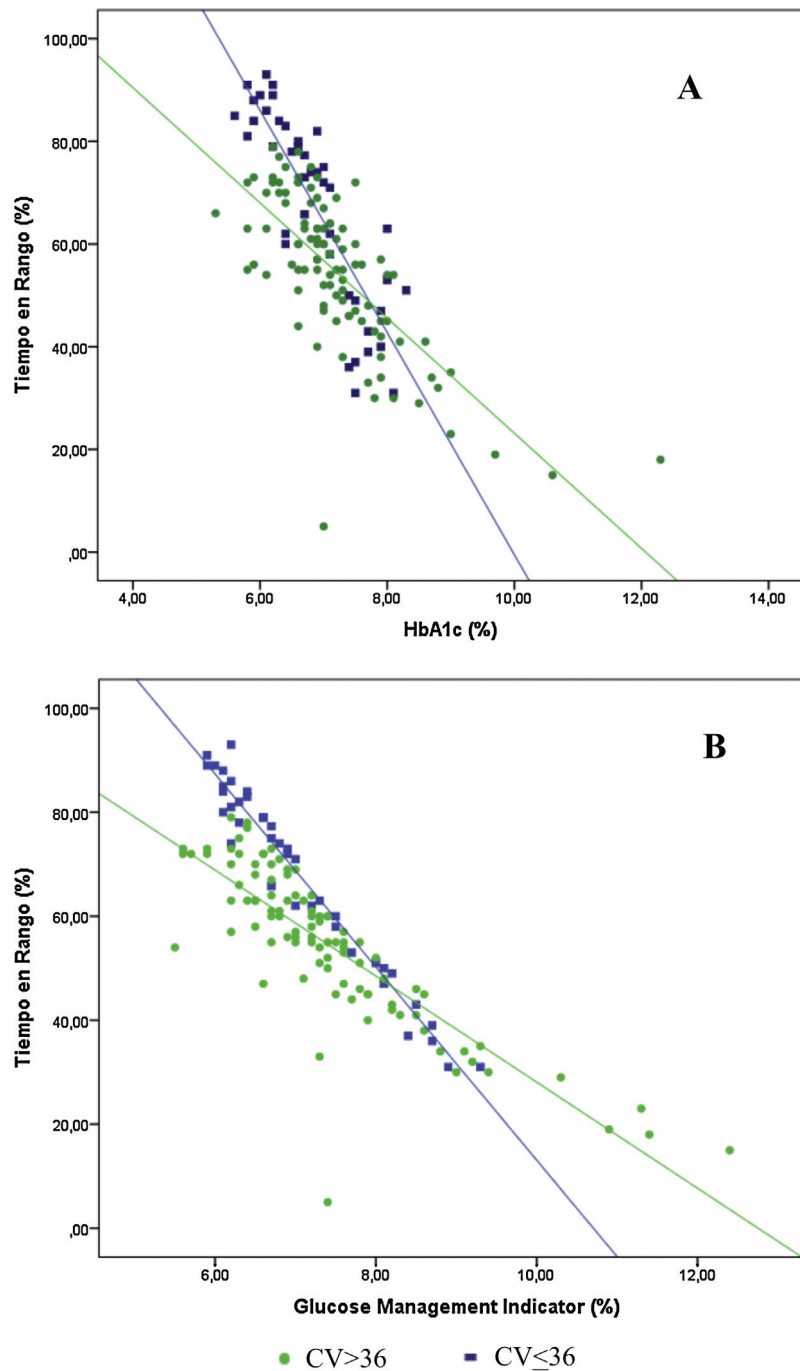


Figura 2 Correlación de la HbA_{1c} plasmática (A) y la GMI (B) con respecto al tiempo en rango estratificado por coeficiente de variación.

TIR⁹. El presente estudio es, hasta donde sabemos, uno de los primeros en valorar la relación entre estas glucométricas en población con DM1 en tratamiento con MDI o ISCI y con diferentes rangos de edad.

En nuestro estudio, al evaluar globalmente la relación entre la HbA_{1c} plasmática y el TIR, se observa una correlación lineal fuerte semejante a aquellas previamente descritas en estudios anteriores ($R = -0,746$; $R^2 = 0,557$; $p < 0,001$). Es decir, cada aumento absoluto de TIR del 10% supondría una reducción del 0,75% en la HbA_{1c}. Sin embargo,

esta correlación lineal se ve claramente modificada dependiendo de la VG y del valor de TIR. De hecho, ambas rectas de regresión estratificadas según el CV se cortan en una HbA_{1c} en torno a 7,7%, semejante al estudio publicado por Lu et al. en diabetes tipo 2⁹. Por lo tanto, el comportamiento de la relación entre el TIR y la HbA_{1c} plasmática depende directamente del CV. Es decir, con HbA_{1c} > 7,8%, a mayor CV, mayor sería el TIR; y al contrario, con HbA_{1c} < 7,8%, a mayor CV, menor TIR (fig. 2A). Esta dependencia entre las 3 variables (TIR, HbA_{1c} y CV) es similar a la encontrada al evaluar el

TIR frente al GMI ($R = -0,846$; $R^2 = 0,715$; $p < 0,001$), viéndose modificada por el CV de manera similar a la relación entre HbA_{1c} plasmática y TIR para un punto de corte de GMI = 8,1%. Además, resulta especialmente significativo como la correlación entre TIR y GMI en aquellos pacientes con baja VG es cercana a 1, es decir, prácticamente perfecta ($R = -0,980$; $R^2 = 0,960$). Este resultado no debería ser sorprendente, ya que el GMI surge del cálculo matemático a través de la glucemia media de los últimos 15 días de la descarga, por lo que es lógico que aquellos pacientes sin prácticamente amplitud en sus excursiones, determinada por VG, se acerquen a un perfil glucémico «plano y sin fluctuaciones», haciendo coincidir TIR y GMI de una manera lineal perfecta (fig. 2B)¹². De hecho, recientemente se han relacionado las divergencias entre el GMI y la HbA_{1c} por el índice de glucosilación más que por otros factores biológicos¹³.

Por otro lado, nuestro estudio encontró esta relación entre las variables evaluadas, independientemente de la edad de la población estudiada (adultos o pediatría) y del tipo de tratamiento utilizado (MDI o ISCI). Es decir, la relación entre la HbA_{1c}/GMI y el TIR se ve modificada por el CV en las diferentes poblaciones estudiadas, y no por la edad o el tipo de tratamiento utilizado, tal y como apoya el análisis de regresión múltiple.

Por último, en la tabla 2 se recogen las correlaciones entre los diferentes parámetros glucométricos más utilizados en la práctica clínica diaria según los consensos internacionales¹⁰. Resulta muy clarificadora la relación estadísticamente significativa existente entre prácticamente todas las variables evaluadas. Esta relación refleja la estrecha dependencia entre los diferentes parámetros y la dificultad de modificar alguno de ellos de manera independiente al resto, tal y como se ha descrito recientemente¹⁴. Obviamente, esta relación es especialmente estrecha entre aquellas variables que miden el mismo patrón de distribución, como centralidad (HbA_{1c}, GMI, glucosa media, TIR) y VG-amplitud de las excursiones glucémicas (DE, CV, TAR y TBR), además de la relación entre el uso intensivo del dispositivo (porcentaje de uso y número de escaneos) y el mejor control metabólico. Esta interrelación apoya el uso de las nuevas glucométricas como variables descriptivas del control metabólico a utilizar de manera conjunta, y no como sustitución de los parámetros clásicos de control.

El presente estudio es uno de los primeros en evaluar la relación entre el TIR y la HbA_{1c} y su relación con la VG, en una cohorte de pacientes con DM1 y MFG en edad adulta y pediátrica en tratamiento con MDI o ISCI en práctica clínica real. Si bien el relativamente reducido tamaño muestral puede considerarse una de sus principales limitaciones (especialmente en comparación con estudios de Big Data), su desarrollo en una cohorte de DM1 en seguimiento en un centro de tercer nivel asegura la evaluación global de las características clínicas y variables analíticas de control metabólico de los pacientes, clásicamente ausentes en este tipo de estudios.

En conclusión, el CV modifica la relación entre el TIR y la HbA_{1c}/GMI y debe tenerse en cuenta a la hora de individualizar objetivos de TIR independientemente de la edad o el tipo de tratamiento utilizado. La estrecha interrelación entre las diferentes glucométricas como variables del

control metabólico respalda su uso de manera conjunta y no como sustitución de los parámetros clásicos de control.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA*. 2003;290:2159–67.
2. Beck RW, Connor CG, Mullen DM, Wesley DM, Bergenstal RM. The fallacy of average: How using HbA_{1c} alone to assess glycemic control can be misleading. *Diabetes Care*. 2017;40:994–9.
3. Heinemann L, Freckmann G, Müller-Wieland D, Kellerer M. Critical reappraisal of the time-in-range: Alternative or useful addition to glycated hemoglobin? *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14:922–7.
4. Rodbard D. Hypo- and hyperglycemia in relation to the mean, standard deviation, coefficient of variation, and nature of the glucose distribution. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14:868–76.
5. Vigersky RA, McMahon C. The relationship of hemoglobin A1C to time-in-range in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21:81–5.
6. 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;42:400–5.
7. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, Kollman C, Carlson AL, Johnson ML, et al. The relationships between time in range, hyperglycemia metrics, and HbA_{1c}. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13:614–26.
8. Makris K, Spanou L. Is there a relationship between mean blood glucose and glycated hemoglobin? *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5:1572–83.
9. Lu J, Ma X, Zhang L, Mo Y, Lu W, Zhu W, et al. Glycemic variability modifies the relationship between time in range and hemoglobin A1c estimated from continuous glucose monitoring: A preliminary study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;161:108032.
10. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biesler T, 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.
11. Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: Overview. *Diabetes Care*. 2014;37:9–16.
12. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, et al. Glucose Management Indicator (GMI): A new term for estimating A1C from continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2018;41:2275–80.
13. Fabris C, Heinemann L, Beck R, Cobelli C, Kovatchev B. Estimation of hemoglobin A1c from continuous glucose monitoring data in individuals with type 1 diabetes: Is time in range all we need? *Diabetes Technol Ther*. 2020;22:501–8.
14. Rodbard D. Glucose time in range, time above range, and time below range depend on mean or median glucose or HbA_{1c}, glucose coefficient of variation, and shape of the glucose distribution. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22:492–500.