

UTILIDAD DE LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA INTERSTICIAL EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA GLUCÉMICA



Alumna: Estefanía García García

Tutor: Dr. Domingo González-Lamuño Leguina

**Máster Oficial Condicionantes Genéticos, Nutricionales y Ambientales
del Crecimiento y Desarrollo**

Universidad de Cantabria

RESUMEN

Introducción: La glucosa alta en sangre es el tercer factor de riesgo principal para la mortalidad prematura. Para su evaluación, se dispone actualmente de la monitorización de glucosa y de la hemoglobina glucosilada. Además, la ingesta dietética se debe tener en cuenta a la hora de abordar el manejo del control glucémico.

Objetivos: Familiarizarse con el uso de un sensor de glucosa intersticial y evaluar el comportamiento de la curva de glucemia a lo largo del día en función de la dieta y el momento de la ingesta.

Métodos: Estudio pre-experimental y revisión bibliográfica, a través de la implantación de un dispositivo de monitorización flash de glucosa intersticial Freestyle Libre de Abbott, colocado en un sujeto sano en normopeso durante 14 días. Se observa la respuesta glucémica del mismo ante comidas pautadas.

Resultados y discusión: Los registros de glucosa intersticial de dispositivos actuales se correlacionan con los niveles de glucosa sérica y capilar cuando los cambios glucémicos no son bruscos. Existe una gran variabilidad entre sujetos sanos ante las mismas cargas de carbohidratos. El método de cocción, el momento del día en que se ingiere la comida y la combinación con otros macronutrientes influyen en la respuesta glucémica del sujeto.

Conclusiones: La monitorización continua de glucosa intersticial parece una herramienta útil para la regulación individual de la glucemia a través de la ingesta dietética.

PALABRAS CLAVE: Monitorización de glucosa, glucosa intersticial, índice glucémico, sensor intersticial, diabetes.

Autora: Estefanía García García DNI: 71954141K

Tutor: Dr. Domingo González-Lamuño Leguina DNI: 10595795V

Línea de investigación: Nutrición y metabolismo en el desarrollo

Lugar de realización: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

ABSTRACT

Introduction: High blood glucose is the third leading risk factor for premature mortality. Monitoring glucose and glycosylated hemoglobin are currently available for its evaluation. In addition, dietary intake should be taken into account when addressing the management of glycemic control.

Methods: Pre-experimental study and bibliographic review, through the implantation of an Abbott Freestyle interstitial glucose flash monitoring device, placed in a healthy subject with normal weight for 14 days. The glycemic response of the same to scheduled meals is observed.

Results and discussion: Interstitial glucose records of current devices correlate with serum and capillary glucose levels when glycemic changes are not sharp. There is great variability between healthy subjects at the same carbohydrate loads. Preparation method, time of the day in which food is eaten and the combination with other macronutrients influence the subject's glycemic response.

Conclusion: Continuous interstitial glucose monitoring seems to be a useful tool for the individual regulation of glycemia through dietary intake.

KEYWORDS: Glucose monitoring, interstitial glucose, glycemic index, interstitial sensor, diabetes.

El tutor Domingo González Lamuño Leguina autoriza la presentación y defensa del Trabajo Fin de Máster titulado “UTILIDAD DE LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA INTERSTICIAL EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA GLUCÉMICA” realizado por la alumna Estefanía García García.

Firma del tutor

Firma de la alumna

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN.....	1
2	JUSTIFICACIÓN.....	4
3	OBJETIVOS.....	5
4	MÉTODOS.....	6
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	9
5.1	MEDIDORES CONTINUOS DE GLUCOSA	9
5.2	Calibración y precisión actual de los sensores intersticiales de glucosa.....	10
5.2.1	Correlación entre glucemias medidas en distintos compartimentos corporales	14
5.3	EVALUACIÓN DE LA CURVA DE GLUCEMIA CON RESPECTO A LA DIETA Y AL MOMENTO DE LA INGESTA	16
5.3.1	Comparación entre la respuesta glucémica de dos personas sanas con un sensor intersticial de glucosa.....	17
5.3.2	Comparación entre las glucemias capilares de una persona sana y una diabética en dos cargas de carbohidratos refinados e integrales	19
5.3.2.1	Factores externos relacionados con la ingesta.....	21
5.3.3	Carga Glucémica.....	22
5.4	FACTORES QUE AFECTAN A LA REPRODUCTIBILIDAD DEL ÍNDICE GLUCÉMICO	24
5.4.1	Variabilidad asociada al método de preparación.....	24
5.4.2	Variabilidad asociada al momento de la ingesta.....	26
5.4.3	Combinación con otros macronutrientes	29
5.4.4	Otros factores que afectan al índice glucémico	31
5.4.4.1	Madurez de la fruta	31
5.4.4.2	Forma física del alimento.....	31
5.4.4.3	Variabilidad dentro del tipo de alimento.....	32
5.4.4.4	Ratio amilosa/amilopectina	32
5.4.4.5	Viscosidad del alimento	32
5.4.4.6	Ácidos orgánicos	32
5.4.4.7	Inhibidores de enzimas	33
5.4.4.8	Microbiota intestinal.....	33
5.4.5	El índice glucémico en el ejercicio.....	33
5.4.6	Hipoglucemias nocturnas.....	34
6	CONCLUSIONES	38
7	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

1 INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que, en el mundo, la glucosa en sangre alta es el tercer factor de riesgo principal para la mortalidad prematura, después de la presión arterial alta y el consumo de tabaco¹. El aumento de la prevalencia de diabetes mellitus (DM) en los últimos años ha desembocado en una situación en la que aproximadamente 415 millones de personas de entre 20 y 79 años en el mundo padecían la enfermedad en 2015, lo que corresponde a una prevalencia del 8.8%, y que, si la tendencia continúa, en 2040, se calcula aumentará hasta los 642 millones de personas, el 10.4% de la población. Se estima que alrededor de 193 millones de personas, prácticamente la mitad de todas las personas con diabetes -el 46,5%-, desconocen que padecen la enfermedad por no estar diagnosticada. A nivel europeo, en el año 2015, la prevalencia se situaba en 7.3%, y su estimación para 2030 es del 9.1%². En los países de renta alta, entre los que se encuentra España, se estima que entre el 87% y el 91% de las personas con diabetes padece diabetes mellitus tipo 2 (DM2), del 7% al 12% tienen diabetes tipo 1 (DM1) y entre el 1% y el 3% otros tipos de diabetes. Por otro lado, se calcula que otros 300 millones de personas poseen características que pueden suponer riesgo de sufrir DM2 en el futuro, entre las que se encuentra la hiperglucemia en ayunas, la intolerancia a la glucosa, la DM gestacional y la resistencia a la insulina en normoglucemia.

Según las estimaciones, alrededor de 318 millones de personas en el mundo, el 6.7% de adultos, presentan una tolerancia a la glucosa alterada. En Europa la prevalencia, que es del 4.8%, es menor que en otras regiones del mundo como la India o Norte América. A pesar de que el hecho de presentar intolerancia a la glucosa no significa necesariamente que en el futuro desemboque en la enfermedad, sí supone un factor de riesgo importante de para la DM2: el 70% de los pacientes prediabéticos desarrollan posteriormente diabetes². La mayoría de los casos nuevos de DM2 suceden en un contexto de estilo de vida occidental: dietas hipercalóricas y sedentarismo. Estos dos factores conducen a un aumento de la obesidad y sus consecuencias: hipertensión, hipertrigliceridemia, hígado graso no alcohólico y enfermedad cardiovascular, a los que está ligada la diabetes y el estado de prediabetes, y todo ello perteneciente al llamado síndrome metabólico^{3,4}. Por tanto, parece que para la prevención y el control de la diabetes y del síndrome metabólico es necesario mantener los niveles de glucosa en sangre dentro de los parámetros normales. La American Diabetes Association⁵ (ADA) recomienda comenzar a controlar el riesgo de diabetes en adultos asintomáticos que presenten sobrepeso u obesidad, así como a quienes tengan uno o más riesgos

adicionales de desarrollar diabetes. Por otro lado, para todos los pacientes, el control debería comenzar a los 45 años. Es interesante identificar a las personas con intolerancia a la glucosa, ya que es muy probable que progresen a DM2, y este hecho puede retrasarse con intervención sobre el estilo de vida⁶⁻¹⁰.

Los avances y mejoras en el conocimiento y el tratamiento de la diabetes han transcurrido a lo largo del tiempo de forma paralela al desarrollo de técnicas para la medición de glucosa. En la actualidad, existen dos técnicas principales para evaluar la efectividad del manejo del control glicémico: la automonitorización de la glucemia y la hemoglobina glicada A1C⁵. Los métodos de autoanálisis, que requieren de un registro manual o electrónico por parte del paciente, proporcionan una información limitada a ciertos momentos del día y, en ocasiones, una medición discontinua. Por esa razón surge la necesidad de disponer de una forma de medición continua, que sea de fácil manejo para el paciente y a la vez útil para el profesional, como son los sensores continuos de glucosa. Estos dispositivos pueden ser, dependiendo de su sistema de medición, implantables, transdérmicos y espectroscópicos. El tipo de sensor más ampliamente utilizado desde el año 2000 en España es el sensor implantable que, a través de la introducción mínimamente invasiva de un elemento en el tejido subcutáneo, es capaz de medir la glucosa intersticial¹¹⁻¹⁴.

Un factor importante a tener en cuenta a día de hoy en cuanto al control glucémico es la ingesta dietética. Ésta siempre va a ser determinante en el mantenimiento de los niveles de glucosa en sangre, luego, para poder lograr un nivel de glucemia aceptable, es vital optar por una alimentación que induzca una respuesta glucémica postprandial adecuada². La hiperglucemia postprandial es un factor de riesgo independiente en el desarrollo de la DM2, enfermedad cardiovascular y cirrosis hepática¹⁵. Un gran número de estudios epidemiológicos han demostrado que la hiperglucemia postprandial aumenta sustancialmente el riesgo micro y macrovascular no sólo en la DM1 y DM2, sino también en la alteración de la tolerancia a la glucosa^{15,16}. Además, está asociada con la obesidad y supone un aumento de la mortalidad en casos de DM2 y cáncer¹⁷.

A pesar de su importancia, no existen métodos para predecir la respuesta glucémica postprandial de los alimentos: actualmente, en especial para la intervención dietética en el paciente diabético -tanto en la DMI como en DMII-, se utiliza su contenido en carbohidratos a pesar de ser un indicador pobre de la respuesta glucémica¹⁸. El concepto de “índice glucémico” (IG) aparece en el año 1981¹⁸ y se introduce como un sistema de clasificación de carbohidratos basado en su impacto inmediato en los niveles de glucosa en sangre. A pesar de que originariamente el concepto fue diseñado para pacientes diabéticos, los estudios epidemiológicos y de intervención que se llevaron a

cabo posteriormente han hecho que aumente el interés por la importancia de la regulación de la glucemia y el efecto glucémico de los alimentos, no sólo en la diabetes, sino también en la etiología y el tratamiento de enfermedades crónicas, entre las que se incluyen enfermedades cardiovasculares, dislipemias, cáncer y obesidad¹⁹.

Las guías actuales para el tratamiento de personas con diabetes incluyen listas de IG como un indicador adicional útil con respecto a los alimentos que contienen carbohidratos adecuados para su inclusión en la dieta²⁰. Conociendo esto, se le aconseja al paciente evitar los alimentos que mayor índice glucémico presenten. Sin embargo, su aplicación parece limitada, ya que las ingestas reales consisten en una combinación de alimentos, de diferentes cantidades que se consume en diferentes momentos del día. Varios estudios sobre el efecto de las dietas con IG bajo sobre el riesgo de desarrollar DM2, sobre la pérdida de peso y el riesgo cardiovascular muestran resultados muy diferentes y por tanto inconsistentes²¹⁻²⁴.

El hecho de atribuir un valor de IG a cada alimento supone asumir que la respuesta se debe de forma intrínseca al alimento consumido. Existen estudios que examinan las diferencias interpersonales en la respuesta glucémica que encuentran una gran variabilidad en la respuesta de diferentes personas al mismo alimento^{25,26}.

Por todas estas cuestiones, parece importante revisar el tratamiento y el manejo nutricional de los pacientes diabéticos, así como de aquellas personas que presenten alteraciones en la glucemia, ya que supone un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad en el futuro.

2 JUSTIFICACIÓN

Disponer de una herramienta que permita conocer las variaciones de la glucosa intersticial del paciente de manera continuada a lo largo del día en relación a las ingestas, podría ayudar al profesional a diseñar una dieta personalizada que se adapte a la respuesta del paciente a los distintos alimentos o preparaciones. Esta información puede ser de utilidad a la hora de disminuir los periodos extremos de glucosa que puedan aparecer en relación con la ingesta. La importancia de disponer de esta monitorización continua no sólo podría beneficiar al paciente diabético, para quien supone un mejor control de su enfermedad, sino que además podría resultar útil en la prevención del desarrollo de la DM en personas que presenten signos de prediabetes⁴ o, incluso para colectivos sanos concretos para quienes optimizar el metabolismo energético sea un factor decisivo en su rendimiento como es el de los deportistas²⁷.

El principal objetivo de este trabajo es familiarizarse con el uso de un sensor de glucosa intersticial en pacientes que acuden a una consulta nutricional, y analizar si esta herramienta puede ser útil para la labor profesional del dietista-nutricionista, tanto para el control de la glucemia como para conocer la respuesta postprandial de los alimentos que forman parte de la dieta del sujeto. Consideramos que el uso de esta herramienta puede permitir la personalización del tratamiento nutricional dependiendo de la respuesta individual a la ingesta de determinados alimentos.

3 OBJETIVOS

El principal objetivo de este trabajo es familiarizarse con el uso de un sensor de glucosa intersticial en pacientes que acuden a una consulta nutricional.

El objetivo secundario es evaluar el comportamiento de la curva de glucemia a lo largo del día en función de la dieta y el momento de la ingesta a través de la implantación de un dispositivo flash de monitorización continua de glucosa durante 14 días.

4 MÉTODOS

Estudio pre-experimental con revisión bibliográfica basado la observación clínica durante 14 días de la propia investigadora: un sujeto sano de sexo femenino de 25 años de edad de 55 kg de peso y 162 cm de altura (IMC: 20.95 kg/m²) con un dispositivo de monitorización flash de glucosa Freestyle Libre de Abbott® colocado en la parte posterior del brazo. La medición que proporciona el dispositivo se realiza a través de un filamento esterilizado, fino y sensible insertado ligeramente por debajo de la piel, registrando valores de glucemia intersticial cada 5 minutos.

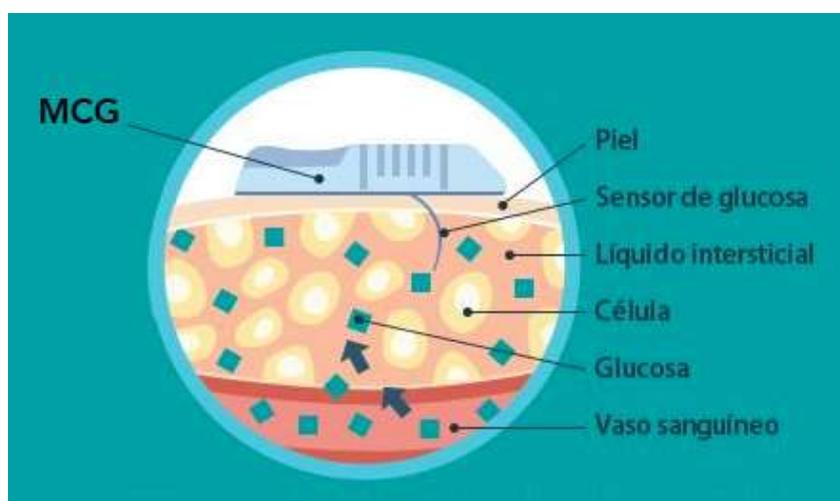


Imagen. Colocación del dispositivo en el espacio intersticial. Se puede observar cómo las moléculas de glucosa llegan hasta este compartimento desde el vaso sanguíneo. Extraído de Cardona R. Fundación para la Diabetes. Barcelona: Fundación para la Diabetes; 30 de mayo 2016. Disponible en www.fundacionparaladiabetes.org

Durante esos días se recoge la información continua que facilita el sensor sobre las curvas de glucemia a lo largo del día y la noche. Se recogen también datos de las ingestas realizadas, así como de las ingestas controladas con los pesos de las raciones de carbohidratos para posteriormente poder comparar la respuesta glucémica postprandial de cada preparación. Para esta cuestión, se experimenta con distintas preparaciones de la misma cantidad de hidrato de carbono, distintos tiempos de cocción y mismo plato a distintas horas del día.

Por otro lado, aprovechando que el sujeto tiene colocado el sensor, es sometido a una sobrecarga de oral de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua²⁸, para poder comparar a las 2 horas la correlación entre la glucosa intersticial que detecta el sensor implantado, con la glucosa capilar que se registra a través de un glucómetro FreeStyle

Optium Neo de Abbott®, y la glucosa sérica, medida en laboratorio mediante el método glucosa oxidasa/peroxidasa Trinder.

Asimismo, se decide comparar la respuesta tanto intersticial como capilar a una ingesta en ayunas de 50 gramos de hidratos de carbono provenientes de 61 gramos de cereales hidrolizados de la marca “8 cereales Nestlé”®, preparados en 113 mililitros de leche marca XOIA semidesnatada, con otra persona sana a quien se le implanta el mismo sensor FreeStyle Libre de Abbott®. Según la composición nutricional, la leche con la que se preparan los cereales posee un 4,7% de hidratos de carbono en forma de azúcares simples, es decir, 5,3 g de carbohidratos simples que, sumados a los 50 g que proceden de los cereales, hacen que la ingesta conste de 55,3 g de carbohidratos. La medición capilar se realiza a través de un glucómetro FreeStyle Optium Neo de Abbott® cada 30 minutos hasta una hora y media después de la ingesta. Debido a que el sujeto principal del estudio presenta una curva que podría corresponder a un estado de prediabetes, se incluye en esta comparación a un sujeto más, en situación de diabetes insulino dependiente, ya que se considera interesante ver la respuesta a la misma ingesta de tres sujetos que pueden presentar, por su situación, diferentes respuestas glucémicas a la preparación. Este último individuo no dispone de sensor intersticial, por lo tanto, la comparación entre los tres sujetos se basa en mediciones capilares de glucosa.

Dado que, a lo largo de los 14 días el sujeto estudiado en ocasiones presenta glucemias ligeramente alteradas para su condición de persona sana, con picos de hiperglucemia e hipoglucemias nocturnas, se pauta una modificación dietética en una ingesta antes de dormir para observar su respuesta glucémica durante la noche gracias al medidor continuo intersticial que lleva implantado. La ingesta pautada consiste en un vaso de leche semidesnatada sin lactosa dos horas después de la cena, antes de acostarse.

Por último, con el objetivo de observar si los cereales hidrolizados poseen un mayor índice glicémico que los cereales sin hidrolizar y ver además cuál es la respuesta de una persona sana comparada con una persona con la secreción de insulina alterada, se somete al día siguiente, en ayunas, a ambas personas a una ingesta, de nuevo, de 50 gramos de hidratos de carbono, esta vez provenientes de 96 gramos de copos de avena integral y preparados en 113 mililitros de leche XOIA semidesnatada que aportan 5,3 g más de carbohidratos sencillos a la preparación: un total de 55,3 g de carbohidratos. Tras la ingesta, se recogen las glucemias capilares cada 30 minutos a lo largo de una hora y media.

Los sujetos participantes en el estudio se tratan de voluntarios sanitarios de la unidad de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 MEDIDORES CONTINUOS DE GLUCOSA

A la hora de evaluar la efectividad de un plan de manejo sobre el control glucémico de un paciente, el profesional de la salud dispone de dos técnicas principales: el autocontrol por parte del propio paciente de su glucosa capilar y la hemoglobina glicosilada HbA1c. La introducción desde hace casi dos décadas de los sistemas de monitoreo continuo de la glucosa intersticial, ha proporcionado una herramienta de gran interés en el seguimiento de la enfermedad que, además, complementa las técnicas ya utilizadas. Actualmente estos dispositivos tienen un papel importante en la evaluación de la eficacia y la seguridad del tratamiento en ciertos grupos de pacientes con DM1 y DM2²⁹.

Recientemente, en sus recomendaciones anuales, la ADA²⁹ establece las siguientes afirmaciones en relación a pacientes diabéticos:

- a) La monitorización continua de glucosa, utilizada adecuadamente, junto con regímenes intensivos de insulina, es una herramienta útil para reducir la HbA1c en adultos de 25 años en adelante con DM1. (Evidencia A)
- b) Aunque la evidencia para la reducción de la HbA1c es más débil en niños, adolescentes y adultos menores de 25 años, la monitorización continua puede ser útil en estos grupos. El éxito se correlaciona con la adherencia al dispositivo. (Evidencia B)
- c) La mayoría de los pacientes con terapia de insulina intensiva deben considerar la automonitorización continua de glucosa antes de las comidas y aperitivos, de forma ocasional tras las ingestas, a la hora de dormir, antes del ejercicio, cuando se existan sospechas de glucosa baja, tras tratar la glucosa baja hasta alcanzar la normogluceemia, y antes de tareas críticas relacionadas, como la conducción. (Evidencia B)
- d) Cuando se prescribe como parte de un contexto educativo más amplio, el autocontrol de los resultados de la glucosa en sangre puede ayudar a tomar decisiones de tratamiento o autogestión para pacientes insulino dependientes (evidencia B) o terapias sin insulina (evidencia E).

En la tabla 5.1 se describen las situaciones clínicas y experimentales en las que los dispositivos de monitorización pueden resultar de utilidad.

Tabla 5.1. Situaciones clínicas y experimentales en las que los sistemas de monitorización continua de glucosa presentan especial interés
Confirmación diagnóstica y manejo de hipoglucemias asintomáticas:
<ul style="list-style-type: none"> · Hipoglucemias desapercibidas · Hipoglucemias nocturnas · Hipoglucemias en el paciente no diabético
Ajustes terapéuticos en pacientes que no alcanzan los objetivos de control glucémico:
<ul style="list-style-type: none"> · Discordancias entre los valores de la HbA1c y los valores de glucemia capilar · Ayuda en la toma de decisiones terapéuticas y evaluación de la eficacia de determinadas pautas terapéuticas, como las bombas de insulina. · Necesidad de optimización a corto plazo: control pregestacional, preparación de la gestación y gestación en curso si existe diabetes.
Como herramienta de educación terapéutica:
<ul style="list-style-type: none"> · Impacto de ingestas adicionales sobre el perfil glucémico · Práctica del ejercicio físico · Situaciones interrecurrentes
Diabetes y hospitalización
<ul style="list-style-type: none"> · Unidades de tratamiento de pacientes críticos y/o coronarios · Trasplantes de tejido pancreático
En investigación clínica
<ul style="list-style-type: none"> · Estudio de la variabilidad del perfil glucémico · Comparación del efecto sobre la glucemia de varias intervenciones terapéuticas (fármacos, programas educativos, etc.) · Experimentación en sistemas de asa cerrada.

Adaptado de Ruiz de Adana et al ³⁰ y Merino JF³¹

5.2 Calibración y precisión actual de los sensores intersticiales de glucosa

La aplicación clínica en la era moderna de los sensores de monitorización continua de glucosa comienza en el año 2000. A pesar de suponer un gran avance con respecto a los medios disponibles hasta la fecha, los primeros sensores utilizados presentaban una precisión limitada, así como una duración muy restringida y dudosa utilidad³². La precisión de los mismos sigue siendo actualmente objeto de debate en la literatura.

Todos los sensores de monitorización comercializados en los últimos años están diseñados para medir la glucosa en el espacio intersticial, por ser un método más seguro y un compartimento más fácilmente accesible que el espacio vascular. No obstante, muchos de estos sistemas requieren ser calibrados mediante valores de glucosa capilar como referencia, obtenidos por el usuario, a pesar de que las cifras que proporciona el sensor no siempre coinciden con las cifras de glucemia capilar si son comparadas. La mejora en la precisión de los sensores, como consecuencia de los avances técnicos, ha supuesto a su vez una reducción de la necesidad de esta calibración por parte del usuario. En el caso de los sensores flash de glucosa, como el utilizado en este estudio, la enzima empleada en el sistema es calibrada en fábrica y, por tanto, no requiere de calibración por parte del paciente a lo largo de los 14 días de uso^{32,33}.

La Food and Drug Administration (FDA) recomendó en el año 2016³⁴ por primera vez la aprobación de un sistema de monitoreo continuo de glucosa, el modelo G5 Dexcom, como técnica sustitutiva de las pruebas de glucosa capilar por punción en pacientes diabéticos a partir de dos años, con el fin de tomar decisiones sobre el manejo de la enfermedad sin la confirmación de la prueba tradicional. Este modelo requiere de la calibración por glucemia capilar, y ésta aún es necesaria a día de hoy para tomar decisiones en el tratamiento. Aunque la decisión final está aún pendiente, la aprobación inicialmente se aplicaría sólo al modelo específico Dexcom G5, y supondría un importante precedente que facilitaría la aprobación en el futuro de otros sensores que muestren niveles similares de precisión²⁹.

Los sensores más precisos actualmente presentan aproximadamente un 10% de MARD (Mean Absolute Relative Differences). Existe una correlación directa entre el MARD y la precisión del sensor. Según Kovatchev et al³⁵, un porcentaje de MARD del 10% debería ser suficiente para poder ajustar la dosis de insulina sin necesidad de confirmarlo con la glucosa capilar. El sensor FreeStyle Libre presenta un 11.4% de MARD, mientras que al dispositivo de Dexcom le corresponde un 9% en adultos, y un 10% en pacientes pediátricos^{36,37}, comparado con los valores de referencia del YSI³³.

Esta comparación (tabla 5.2) muestra que existen grandes similitudes entre el modelo pendiente de confirmación por la FDA como sustituto de la prueba de punción y el FreeStyle de Abbott. Para este estudio, en el que se busca la adecuación que puede tener un sensor en una consulta nutricional, se elige el Freestyle Libre de Abbott por su disponibilidad, por el tipo de pacientes a quienes va dirigido y por ser económicamente más asequible que el G5 Dexcom.

Tabla 5.2. Características técnicas de G5 Dexcom y FreeStyle Libre de Abbott^{36,37}		
	G5 Dexcom	FreeStyle Libre de Abbott
Edad para su uso	A partir de los 2 años	A partir de los 4 años
Enzima	Glucosa oxidasa	Glucosa oxidasa
Rango de medición	40-400 mg/dl	40-500 mg/dl
Vida útil del sensor	3 meses	14 días
Frecuencia de lecturas	Cada 5 min	Cada 15 min
Alarmas	En hipoglucemia e hiperglucemia	No alarmas
Lecturas al día	288 lecturas al día	90
Calibración manual	Cada 12 horas	No requiere
MARD	9% en adultos y 10% en niños	11.4%

Elaboración individual. Fuente disponible en www.dexcom.com y www.freestylelibre.es

Frente a las medidas de glucemia capilar, las medidas intersticiales continuas de glucosa que proporcionan los sensores, permiten observar hipoglucemias e hiperglucemias que pueden pasar desapercibidas en un control puntual de glucosa capilar. En el ejemplo de curva de glucemia intersticial de la imagen 5.1, las determinaciones convencionales de glucosa capilar practicadas antes del desayuno, comida, cena y al acostarse están dentro del rango normal y se podría asumir que el control de la glucemia es el adecuado. Sin embargo, el sensor detecta dos hipoglucemias de 60 mg/dl, una a primera hora de la mañana y la otra a media tarde, y detecta una hiperglucemia de 250 mg/dl después del desayuno³¹.

Otra técnica aceptada y utilizada para la evaluación del paciente diabético, además del autocontrol de glucemia capilar, es la HbA1c. Su valor es una medida indirecta de la glucemia media de los 3 meses anteriores a la medición aproximadamente, y tiene un fuerte valor predictivo sobre las complicaciones de la diabetes. Una revisión Cochrane en la que se incluyeron 22 estudios, concluye que la monitorización continua de glucosa intersticial ayuda a reducir el valor de HbA1c en pacientes con DM1, en mayor medida

entre los usuarios de un sensor intersticial frente a los que utilizan automonitorización por punción³⁸.

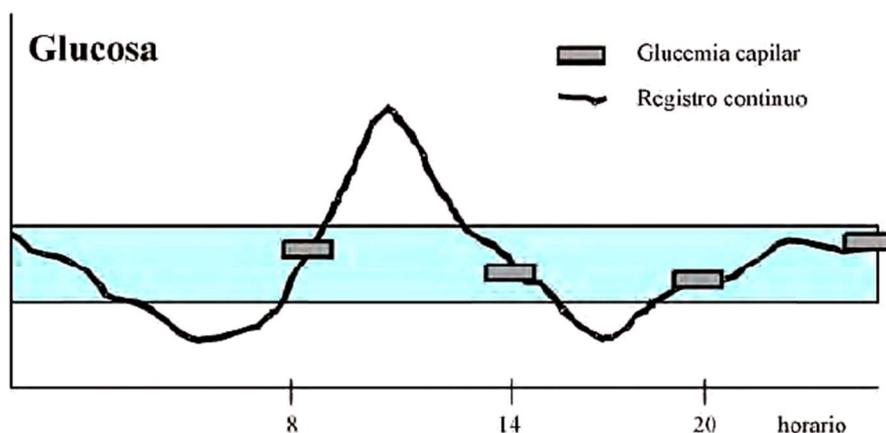
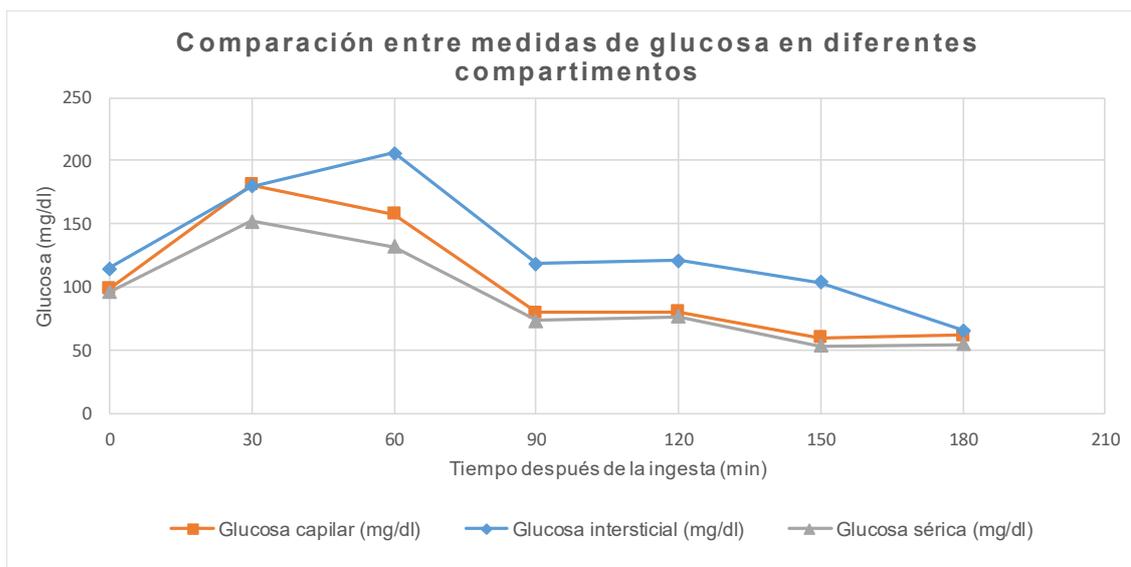


Imagen 5.1. Medidas de glucosa capilar y registro continuo³¹

Sin embargo, la HbA1c presenta algunas limitaciones²⁹. Cuando el resultado de la HbA1c no se correlaciona con los registros de glucemia capilar que recoge el paciente se deben considerar las condiciones que afectan a la rotación de los hematíes, como la hemólisis o la pérdida de sangre, y las variantes de la hemoglobina. Por otro lado, la hemoglobina glicosilada no muestra una medida de la variabilidad glucémica. Para los pacientes propensos a curvas de glucemia con grandes irregularidades, especialmente pacientes con DM1 o DM2 con una deficiencia severa de insulina, el control glucémico se evaluará mejor combinando los resultados de las mediciones continuas con los valores de HbA1c. Numerosos estudios han mostrado que la hiperglucemia postprandial supone un riesgo añadido al desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares, no sólo en la DM sino también en sujetos con una alteración de la tolerancia a la glucosa. La hiperglucemia postprandial ha sido relacionada también con la incidencia de carcinomas y disfunción cognitiva en pacientes geriátricos con DM2. Para reducir este riesgo, normalizar la HbA1c únicamente no es suficiente: el objetivo debe ser, además de lograr la normalidad glucémica, controlar adecuadamente la glucemia en periodos de ayuno y en periodos postprandiales³⁹. Según una revisión Cochrane del año 2012, existen indicios de que un cumplimiento mayor en cuanto al uso del dispositivo intersticial en DM1 mejora el nivel de HbA1c en mayor medida⁴⁰. Recientemente se ha observado que la monitorización continua de glucosa ha demostrado ser un gran avance en el manejo de pacientes diabéticos dependientes de insulina, con la que reducir el riesgo de hipoglucemia e hiperglucemia, la variabilidad glucémica y, en definitiva, mejorar la calidad de vida de éstos³².

5.2.1 Correlación entre glucemias medidas en distintos compartimentos corporales

Para poder comparar las mediciones del sensor con la glucosa capilar y la glucosa sérica, se realiza una prueba de tolerancia a la glucosa y se obtienen los resultados que aparecen en la gráfica 5.1.



Gráfica 5.1. Comparación entre medidas de glucosa en diferentes compartimentos medidos simultáneamente.
Elaboración individual

Como se observa en la gráfica 1, las curvas de glucosa sérica y capilar son muy similares, siguiendo ambas la misma trayectoria, a excepción de una pequeña desviación a los 30 primeros minutos tras la toma que vuelve de nuevo a estabilizarse con respecto a la glucosa sérica a los 90 minutos. La tercera curva, que refleja la glucosa intersticial, se dispara cuando el cambio de glucosa es muy rápido, entre los 30 y los 60 minutos después de la sobrecarga, llegando a detectar una glucemia de 206 mg/dl, aunque mantiene una trayectoria similar a las otras dos mediciones. Las lecturas que recoge el sensor en el compartimento intersticial son superiores a las medidas de glucosa sérica y capilar desde los 60 primeros minutos tras la toma, hasta una vez transcurridos 180 minutos, cuando desciende hasta coincidir con la glucosa capilar y la sérica, llegando a señalar niveles de hipoglucemia en los tres compartimentos -hasta 54 mg/dl en el medio sérico-, y que son advertidos por el medidor del sensor intersticial.

Parece existir un consenso en situar el umbral para la hipoglucemia en 60 mg/dl en sangre venosa, ya que por debajo de esa cifra se activan los mecanismos

contrarreguladores. En este caso, la hipoglucemia ocurre tras un hiperinsulinismo que es provocado por la sobrecarga oral de glucosa para la prueba. De forma clásica se asume que el hiperinsulinismo se debe a la existencia de insulinoresistencia, sin embargo, se ha propuesto que un aumento rápido postprandial en la glucemia puede inducir una excesiva respuesta en la secreción de insulina mediada por incretinas como glucagon-like-peptide-1 (GLP-1), y llevando a una disminución de los niveles de glucosa en sangre. Seguidamente, se activan las hormonas contrarreguladoras (catecolaminas, cortisol, hormona del crecimiento y glucagón) para reestablecer el equilibrio glucémico. Algunas de estas hormonas pueden ocasionar los síntomas de sospecha de hipoglucemia reactiva. No obstante, tras una sobrecarga oral de glucosa, al menos el 10% de los pacientes asintomáticos presentan una bajada de glucosa por debajo de los 50 mg/dl a las 4-6 horas de la sobrecarga, y hasta el 5% pueden presentar concentraciones por debajo de 43 mg/dl, por lo que los resultados deben ser interpretados con precaución. Varios estudios han demostrado que estas anomalías son poco reproducibles⁴¹.

Para la evaluación de la exactitud de un sistema de monitorización continua de glucosa, es importante analizar el retraso temporal. Generalmente, la glucosa presente en el espacio intersticial está altamente correlacionada con la glucosa en sangre cuando la concentración de glucosa en el cuerpo es relativamente estable. En caso de fluctuaciones rápidas en la glucosa sanguínea, como es el caso, las diferencias entre sangre y tejido se acentúan y por tanto el lapso de tiempo entre los dos compartimentos reduce significativamente la correlación. Por tanto, los sensores presentan un desfase temporal de unos minutos con respecto de la glucosa capilar o sérica, normalmente cuando la glucosa está aumentando o disminuyendo su concentración muy rápidamente. Esto reduce significativamente la correlación entre las dos medidas⁴². El manual del usuario del sensor FreeStyle, advierte de que durante los periodos en que los niveles de glucosa estén cambiando rápidamente (más de 2 mg/dl por minuto), los niveles de glucosa intersticial medidos por el sensor y notificados como actuales podrían no reflejar exactamente los niveles de glucosa en sangre. Cuando los niveles de glucosa estén bajando rápidamente (más de 2 mg/dl por minuto), puede que las lecturas de glucosa sean más altas que los niveles de glucosa en sangre. A la inversa, cuando los niveles de glucosa estén subiendo rápidamente, puede que las lecturas de glucosa del sensor sean inferiores a los niveles de glucosa en sangre. Se recomienda para estas ocasiones utilizar el medidor de glucosa capilar para comprobar estas lecturas⁴³.

La razón de este decalaje entre las tres mediciones es que éstas no se realizan en los mismos compartimentos corporales y existe un lapso temporal fisiológico en el

transporte de la glucosa desde el espacio vascular hacia el espacio extracelular intersticial. Este retraso fisiológico resulta un determinante importante en la exactitud del sensor⁴⁴. A pesar de que hace años el retraso del sensor intersticial con respecto a la glucosa sanguínea podía llegar a ser hasta de 50 minutos, actualmente se calcula que ese tiempo se ha reducido a menos de 10 minutos como máximo, llegando en ocasiones a ser inexistente⁴⁵. Además de las causas intrínsecas a la tecnología utilizada, se plantea la hipótesis de que las diferencias de los minutos entre pacientes pueden ser debidas a la vascularización, la densidad del tejido adiposo o las diferencias en el flujo sanguíneo que pueden afectar a la velocidad de intercambio entre compartimentos. Esta cuestión no resta interés clínico en la práctica, pero es necesario tenerlo en cuenta en la interpretación.

5.3 EVALUACIÓN DE LA CURVA DE GLUCEMIA CON RESPECTO A LA DIETA Y AL MOMENTO DE LA INGESTA

Los hidratos de carbono suponen la principal fuente de energía en la dieta occidental. Las recomendaciones para su consumo se han estimado en base al requerimiento energético total, teniendo en cuenta los requerimientos del resto de macronutrientes, es decir, los requerimientos proteicos y lipídicos. Ante la aparición de concepto de IG, los efectos de los hidratos de carbono sobre la salud a nivel poblacional y en grupos específicos, como diabéticos, dislipémicos y obesos, empiezan a cobrar interés⁴⁶.

La glucemia postprandial hace referencia a la elevación de la concentración de glucosa en sangre después de consumir un alimento o después de una ingesta, y es una respuesta fisiológica normal que puede variar en magnitud y duración. El IG se define como la respuesta de glucosa en sangre medida a través del área bajo la curva (AUC) que se incrementa entre 0 y 2 horas después de la ingestión de 50 gramos de carbohidratos expresado como un porcentaje correspondiente al área que se incrementa en la misma cantidad de carbohidrato proveniente de un producto de referencia (ver imagen 5.2).^{47,48}

$$IG = (AUC_{\text{alimento a estudio}} / AUC_{\text{media del alimento de referencia}}) \times 100$$

Los valores de IG en distintos alimentos varían desde por debajo del 20% hasta aproximadamente el 120% cuando la referencia utilizada es la glucosa. Las listas de IG ordenan los alimentos por su efecto en la glucemia postprandial⁴⁹. Un sistema de clasificación de uso común es la clasificación que diferencia entre alimentos de bajo IG (<55), medio (55-69) o alto (>70)⁵⁰.

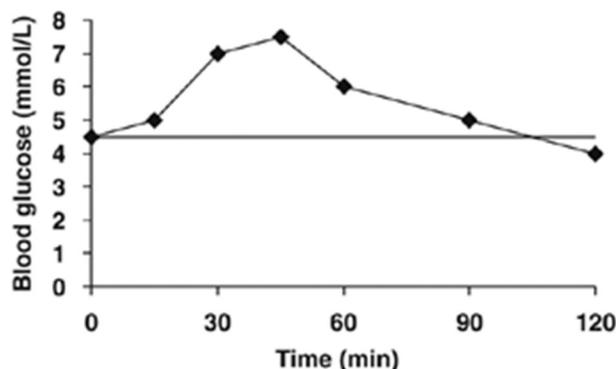


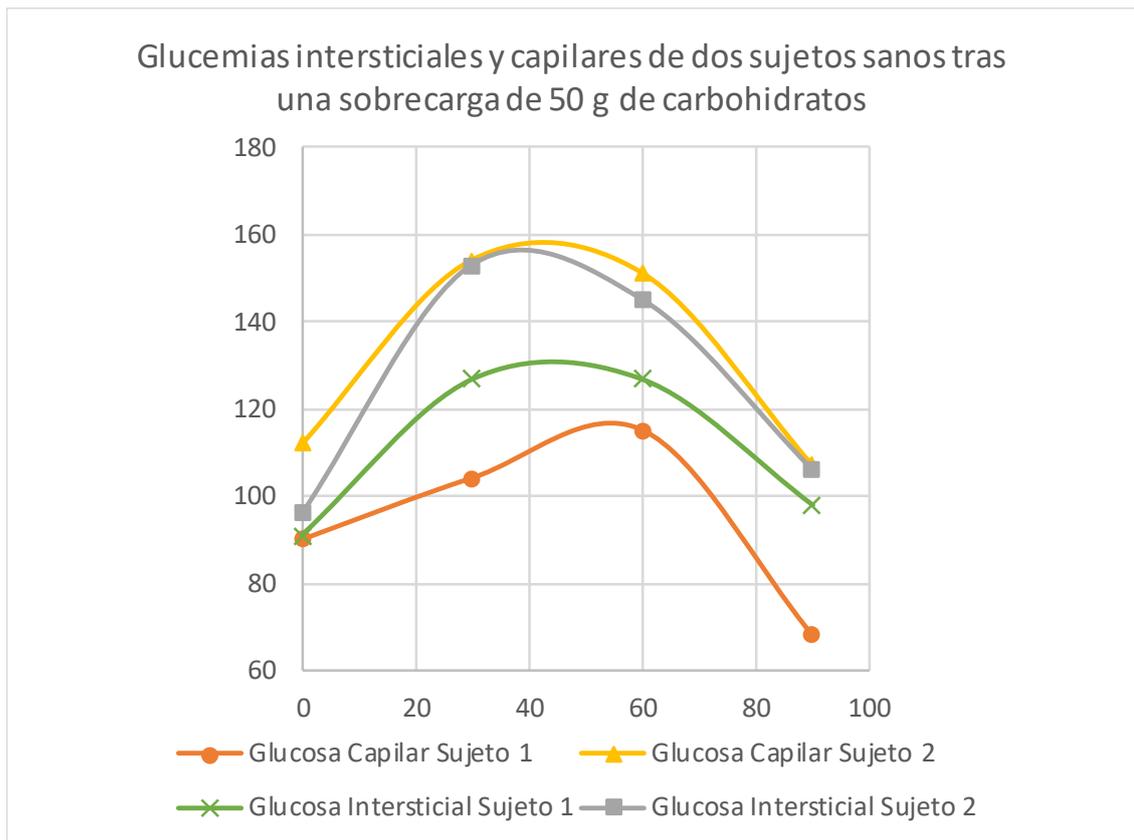
Imagen 5.2. Ejemplo de gráfica utilizada para estimar el IG. El AUC es el área incluida entre la línea de base y los puntos unidos por rectas que representan el aumento de glucosa en sangre⁵¹.

Sin embargo, la aplicación práctica de este concepto en cuanto a recomendaciones nutricionales está aún por definir y aclarar⁵².

5.3.1 Comparación entre la respuesta glucémica de dos personas sanas con un sensor intersticial de glucosa

El IG fue concebido en su origen como una propiedad inherente del alimento, y no como una respuesta metabólica de la persona a la comida. Como tal, cualquier alimento, teóricamente, tendría una respuesta consistente y reproducible en cualquier persona, independientemente de otros alimentos con los que es consumido⁵³. Sin embargo, existen numerosos factores en relación con la respuesta metabólica que pueden influenciar en su determinación. Con el objetivo de observar si existen diferencias interpersonales en cuanto a la respuesta glucémica entre dos sujetos sanos, éstos son sometidos en ayunas a la misma sobrecarga de carbohidratos preparados en forma de papilla de cereales disueltos en leche. Se recogen glucemias capilares a la vez que se registran las glucemias intersticiales gracias al sensor que llevan colocado ambos participantes. Las curvas resultantes se observan en la gráfica 5.2.

Ante la misma sobrecarga de carbohidratos, procedentes del mismo alimento y preparadas de la misma forma, los sujetos estudiados presentan una respuesta postprandial diferente. La curva de variación de glucemia del sujeto 2 es más lineal que la del sujeto 1, alcanzando éste unas concentraciones de glucosa más elevadas, y consecuentemente una curva más pronunciada. Por otro lado, se puede observar que la correlación entre las medidas capilares e intersticiales de cada uno de los sujetos es bastante aceptable, especialmente en el caso del sujeto 2.



Gráfica 5.2. Glucemias intersticiales y capilares de dos sujetos sanos tras una sobrecarga de 50 g de carbohidratos en forma de papilla de cereales. Elaboración propia.

Existen algunos estudios que ponen de manifiesto la alta variabilidad interindividual en las respuestas glucémicas postprandiales ante un mismo alimento³. Vega et al. concluyen que estos datos pueden ser inconsistentes. Poder comprender las causas de esta variabilidad entre sujetos resultaría útil para definir la utilidad de los valores del IG⁵⁴. Además de los factores intrínsecos del alimento, como pueden ser la gelatinización, el realineamiento de las moléculas de almidón durante el enfriamiento, los tipos de almidón, que pueden suponer una causa de la variabilidad en las respuestas, la respuesta glucémica puede estar influenciada por la masticación de los individuos antes de tragar⁵⁵, así como por la variación biológica en el grado de digestión y absorción. Existen variaciones genéticas ligadas a un polimorfismo relacionado con el número de copias de amilasa salivar que pueden ser determinantes en la glucemia derivada de la capacidad de digerir alimentos de tipo almidón.

El comité de expertos FAO/OMS en 1998⁴⁷ sugirió que se requerían 6 sujetos al menos para la determinación del IG de un alimento. Más tarde, se ha recomendado una muestra de 10, ya que permite un grado razonable de potencia y precisión, aunque se reconoce que para mayor precisión es necesario un número mayor de personas⁵⁶. Aun

así, existen indicios de que una muestra de 10 es insuficiente para obtener estimaciones fiables del IG, especialmente si éstos son altos, ya que la varianza aumenta con la media. Zeevi et al³ demuestran que la variabilidad sigue siendo remarcable en una muestra de 800 personas. La gran variabilidad interpersonal e intrapersonal existente hace que sea difícil clasificar los alimentos basándose en las respuestas postprandiales poblacionales para que sean de utilidad a nivel individual.

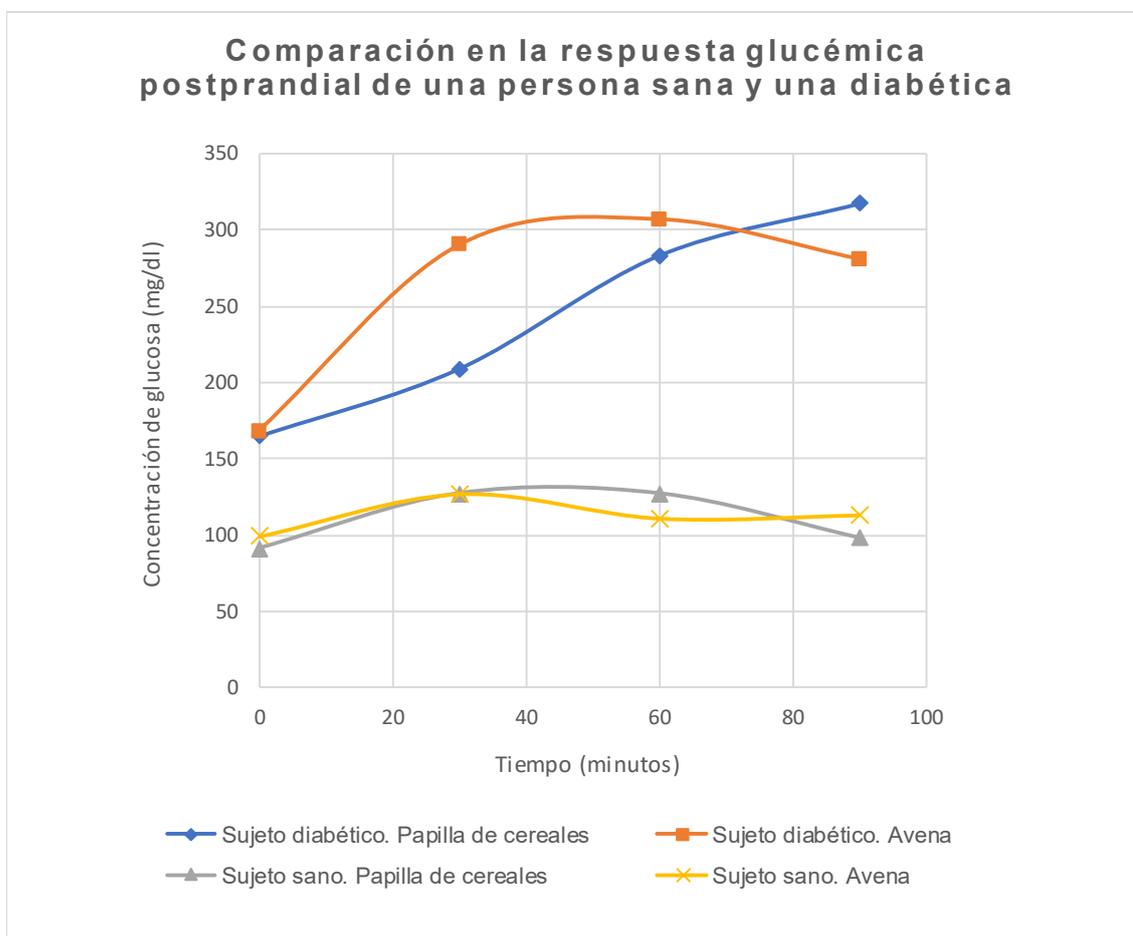
En personas con tolerancia a la glucosa alterada o diabetes, la variación de la curva es mayor en comparación con individuos sanos. Sin embargo, si se mide la AUC en respuesta a un alimento comparado con un alimento de referencia, y dado que cada persona actúa como su propio control, el IG de un alimento no debería diferir en aquellos con y sin anomalías del metabolismo de la glucosa. Por ello, Foster-Powell et al⁵⁷ publican en el año 2002 listas de IG internacionales en las que se llevan a cabo las pruebas tanto en individuos normoglucémicos como individuos con tolerancia a la glucosa alterada.

5.3.2 Comparación entre las glucemias capilares de una persona sana y una diabética en dos cargas de carbohidratos refinados e integrales

En su estudio sobre la fibra dietética y el índice glucémico, Jenkins et al⁵⁸ afirman que la adición de fibra a los alimentos suavizaba la respuesta glucémica a los mismos en sujetos normoglucémicos y diabéticos. El mecanismo de acción propuesto se asocia a la ralentización de la digestión y absorción de los carbohidratos, además de otros efectos como la posible mejora de la utilización de glucosa mediada por los productos de fermentación de la fibra en el colon.

Basándose en las propiedades químicas de los polisacáridos o carbohidratos complejos, se asume que éstos son carbohidratos de absorción lenta y, por tanto, los monosacáridos y disacáridos, o azúcares, se consideran de absorción rápida. Un metaanálisis realizado por Marventano et al.⁵⁹ sugiere que el consumo de cereales integrales podría mejorar la respuesta postprandial de glucosa e insulina comparado con cereales refinados en sujetos sanos. Partiendo de esta base y de la posibilidad de que los cereales hidrolizados en forma de papilla que se administra a los niños pequeños puedan tener un índice glucémico elevado con respecto a los cereales integrales, se diseñó este experimento en el que se pretende observar si la hipótesis de que la absorción y respuesta de glucosa es más rápida para los alimentos que poseen cereales refinados en comparación con los carbohidratos provenientes de un cereal integral es cierta. Además, se escoge para esta prueba un sujeto normoglucémico, y se comparan

sus resultados con los de una persona con diabetes para poder observar la variabilidad en las respuestas postprandiales. Los resultados se muestran en la gráfica 5.3.



Gráfica 5.3. Comparación en la respuesta glucémica postprandial de una persona sana y una diabética ante dos cargas, una en forma de papilla de cereales y otra en forma de copos de avena. Elaboración propia.

En la gráfica se puede observar una gran diferencia entre la respuesta glucémica de un sujeto y otro, debido a las diferencias en la respuesta metabólica de la glucosa en cada uno de ellos: el sujeto sano presenta una curva bastante plana durante los 90 minutos posteriores a la carga mientras que el sujeto con diabetes muestra unos valores mayores y una alteración visible en las curvas. Por otro lado, la respuesta del individuo normoglucémico a ambas cargas de carbohidratos es muy similar, sin embargo, en el sujeto diabético, y en contra de la hipótesis de la que se parte, los carbohidratos refinados en forma de papilla aumentan progresivamente su concentración de glucosa en sangre hasta llegar a 283 mg/dl a los 90 minutos. La carga de avena, aumenta hasta alcanzar su pico máximo a los 60 minutos y después desciende. Por tanto, vemos que los cereales hidrolizados suponen una mayor subida de glucemia en la persona

diabética comparado con los cereales integrales que a los 60 minutos comienzan a descender.

Los alimentos ricos en fibra generalmente tienen un IG bajo. Se han observado efectos beneficiosos en dietas de bajo IG y alto contenido en fibra, entre ellos, una menor respuesta postprandial a la glucosa, menor respuesta insulínica, un perfil lipídico mejorado y posiblemente una resistencia a la insulina reducida. En personas sanas, los estudios epidemiológicos proponen que una dieta basada en carbohidratos de bajo IG y alto contenido en fibra puede proteger contra la diabetes o las enfermedades cardiovasculares⁶⁰. Sin embargo, en un estudio de intervención sobre la predicción de las respuestas postprandiales se observó que, mientras que las fibras dietéticas en la comida aumentan la respuesta postprandial prevista, su efecto a largo plazo es beneficioso, ya que una mayor cantidad de fibras consumidas en las 24 horas antes de la comida a examinar reduce la respuesta glucémica postprandial³. En una publicación reciente, se llevaron a estudio los efectos de diferentes cantidades de macronutrientes y fibra en los valores de IG y CG de la comida. Se observó, tras tomar muestras de sangre venosa a los participantes, que la adición de fibra no tuvo un efecto significativo sobre la insulina o la AUC para glucosa en las dos horas posteriores a la prueba⁶¹. Por tanto, aunque el efecto de la fibra sobre la respuesta glucémica no sea detectable o incluso sea mayor de lo esperado en una determinación aislada del IG del alimento, a largo plazo aporta beneficios y consigue mejorar la respuesta glucémica del individuo.

Dada la gran diferencia entre las respuestas glucémicas de sujetos sanos y sujetos con tolerancia a la glucosa alterada, Brouns et al⁶² recomiendan realizar las determinaciones de IG para la composición de las tablas en personas con tolerancia normal a la glucosa. Sin embargo, la gran variabilidad entre sujetos, que se ve aumentada en personas con tolerancia a la glucosa alterada o diabetes, pone de manifiesto el hecho de que la aplicación de las tablas de IG para población general en población dependiente de los carbohidratos en su dieta por razones metabólicas parezca discutible.

5.3.2.1 Factores externos relacionados con la ingesta

La mayor absorción de glucosa por parte del sujeto diabético en la ingesta de los cereales hidrolizados podría asociarse al entorno y las condiciones de la prueba. En el caso de la prueba con los cereales hidrolizados, el sujeto permanece sentado durante el tiempo dedicado a las mediciones, en un ambiente distendido. Sin embargo, en la

segunda prueba, donde se valora la respuesta a los cereales en forma de copos de avena, se modifica el estado de reposo del individuo y existe actividad física. Los resultados obtenidos tanto en el sujeto sano como en el diabético muestran que no supone una glucemia más alta el hecho de que estos cereales sean hidrolizados (ver gráfica). Si tenemos en cuenta otros factores además de los relacionados con la ingesta, como son el estado de ánimo o el reposo, los resultados podrían sugerir que una ingesta tranquila en un ambiente relajado podría modificar la respuesta glucémica postprandial.

5.3.3 Carga Glucémica

El concepto de IG se ha ampliado para tener en cuenta el efecto de la cantidad total de carbohidratos contenidos en la ingesta, lo cual es un determinante importante en la respuesta glucémica. Por ejemplo, la sandía es una fruta con una alto IG, sin embargo, sólo contiene 5 g de carbohidrato por cada 100 de alimento, luego el efecto glucémico es mínimo. Surge entonces la denominada “carga glucémica” (CG), que resulta del producto del IG y la cantidad total de carbohidratos consumidos, indicando la glucosa disponible para energía o almacenamiento después de una ingesta. Cuanto mayor sea la CG mayor será la elevación esperada de la glucemia y el efecto insulinogénico del alimento.

$$CG = \frac{IG \times \text{carbohidratos disponibles en el alimento}}{100}$$

Esta fórmula⁶³ para calcular la CG de forma indirecta implica que la CG es directamente proporcional a la cantidad de alimento consumido. No obstante, el AUC de la glucosa en sangre no aumenta en proporción directa con la cantidad consumida. El aumento de la CG de manera gradual produce aumentos escalonados predecibles en la AUC de glucosa, pero a dosis más altas la glucemia se estabiliza (ver imagen 5.3)⁶³.

El método directo para medir la CG implica evaluar los alimentos en cada sujeto en relación a su propia AUC de glucosa. No obstante, se ha observado que la CG está linealmente relacionada con la cantidad de alimento consumido, y que el método indirecto se correlaciona bien con el directo cuando el rango de raciones consumidas está dentro de su uso habitual.

La evidencia epidemiológica sugiere una relación directa entre la glucemia postprandial y las enfermedades cardiovasculares y la mortalidad total en personas con DM2¹⁶ o sin diabetes⁶⁴. La CG de una dieta se puede calcular sumando las CG de todos

los alimentos consumidos a lo largo del día, luego, el consumo a largo plazo de una dieta con una CG relativamente alta en relación a la energía total consumida, se asocia a un mayor riesgo de DM2 y enfermedad coronaria⁵⁷. En personas sanas, se ha visto que la glucemia fluctúa a lo largo de las 24 horas entre 70 y 140 mg/dl⁶⁵. Sin embargo, Ferrannini et al⁶⁶ demuestran en su estudio que en el extremo superior de los niveles normales de glucosa en sangre la función de las células beta disminuye significativamente entre un 50 y 70%. Esto ocurre indistintamente en sujetos en normopeso o delgados como en sujetos obesos.

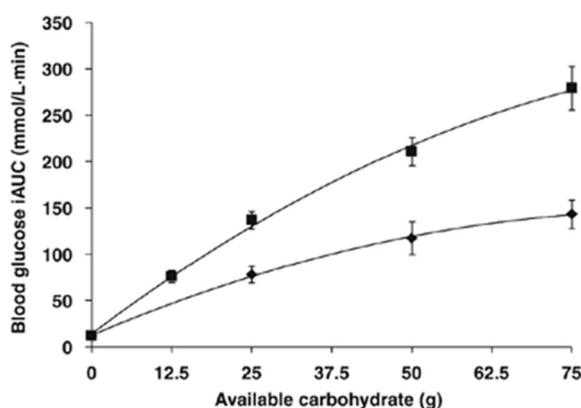


Imagen 5.3. AUC en respuesta a cantidades crecientes de glucosa. A medida que se incrementa la cantidad de alimento, la ratio de incremento de AUC disminuye⁵¹.

Los factores relacionados con el metabolismo de la glucosa están implicados en la etiología de varios tipos de cáncer. Las dietas de alto IG o alta CG, que aumentan de manera crónica la glucosa postprandial, pueden aumentar el riesgo de cáncer en relación al factor de crecimiento similar a la insulina (IGF). En un reciente estudio prospectivo el alto IG en la dieta se asoció a un mayor riesgo de cáncer de colon y de vejiga. Por otro lado, una alta CG se asoció también con mayor riesgo de cáncer de colon, mayor riesgo de cánceres relacionados con la diabetes, pero disminución del riesgo de cáncer rectal⁶⁷.

Por otro lado, según una revisión Cochrane⁶⁸, disminuir la CG de la dieta parece ser un método eficaz para promover la pérdida de peso y mejorar los perfiles lipídicos. Estos hallazgos apoyan la necesidad y la urgencia de un manejo postprandial de glucosa en la sangre en personas con y sin diabetes.

5.4 FACTORES QUE AFECTAN A LA REPRODUCTIBILIDAD DEL ÍNDICE GLUCÉMICO

Una de las limitaciones que muestra el concepto de IG y el de CG es la gran variabilidad que presenta. Además de las pruebas en las que se observan las respuestas postprandiales entre los sujetos estudiados se llevan a cabo una serie de pruebas en las que se pretende estudiar si existe variabilidad intrapersonal, - aprovechando que el sujeto lleva colocado un sensor intersticial-, y qué factores externos modifican la respuesta glucémica a los carbohidratos, como pueden ser: el método de preparación de los alimentos, la combinación de carbohidratos con otros macronutrientes y la hora a la que éstos se ingieren.

5.4.1 Variabilidad asociada al método de preparación

El procesado y el método de preparación de los alimentos que contienen carbohidratos son factores que pueden alterar su IG, por ejemplo, a través de la aplicación de calor y humedad⁵³. Cuando el almidón presente en un alimento se somete a temperaturas de aproximadamente 50°C en presencia de agua, la amilosa del gránulo se hincha, la estructura cristalina de la amilopectina se desintegra y el gránulo se rompe. Las cadenas de polisacáridos adoptan en ese momento una configuración aleatoria, provocando que el almidón aumente su tamaño. Este proceso -la gelatinización-, hace que el almidón sea fácilmente digerible. Según Ludwig⁶⁹, la pasta al dente parece mostrar un IG más bajo que la misma sometida a una cocción prolongada, posiblemente debido a la gelatinización incompleta o al mantenimiento de la estructura física del alimento. Cuanto mayor sea la gelatinización, mayor viscosidad tendrá el alimento y mayor será su IG y su CG. El almidón gelatinizado es más susceptible a la degradación por la α -amilasa⁷⁰. Tras la gelatinización, cuando la temperatura a la que está el alimento desciende, el almidón gelatinizado comienza a reordenar sus moléculas de amilosa y amilopectina, aumentando la cristalización del almidón. Este proceso, llamado retrodegradación, provocará que aumente la resistencia a la digestión del almidón y, por tanto, disminuirá el IG del alimento.

Con esta base, se diseña una prueba para comparar la respuesta glucémica del sujeto cuando ingiere la misma cantidad de pasta, del mismo tipo y la misma marca, pero preparada con tiempos de cocción diferentes en dos días consecutivos. El resto de ingredientes que acompañan al plato se controlan para que sean las mismas cantidades en ambos días.

Los datos que se registran en el sensor durante la prueba se pueden observar en la imagen 5.4.

Comparación entre distintos tiempos de cocción

	Día 1	Día 2
Pasta en crudo	100 g	100 g
Pasta cocinada	210 g	322 g
Tiempo de cocción	7 minutos	25 minutos
Ingredientes	Atún natural en lata: 42 g. Tomate frito: 70 g	
Peso total del plato	322 g	434 g

Tabla 5.3. Elaboración propia

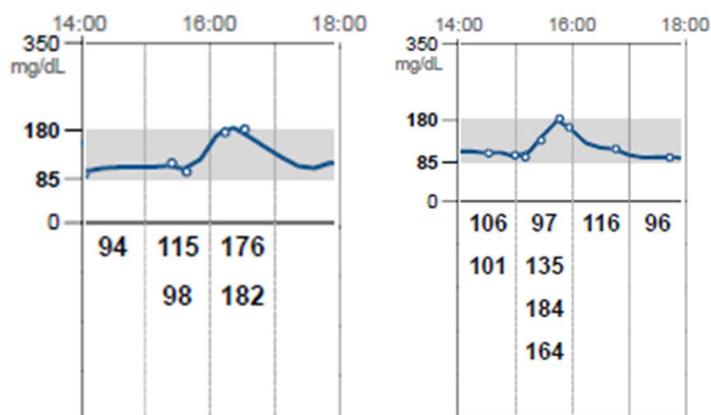


Imagen 5.4. La gráfica de la izquierda muestra la curva que aparece ante la ingesta de pasta cocinada al dente, donde la ingesta comienza a las 15.25h (115 mg/dl de glucosa). En la imagen de la derecha se puede observar la curva correspondiente a la ingesta de pasta sometida a una cocción más prolongada, en la que la ingesta comienza a las 15.00h (101 mg/dl de glucosa). Cada uno de los puntos señalados de la gráfica corresponde a registros realizados por el sujeto a través del sensor, así como los valores inmediatamente debajo de éstos. Se observa la concentración de glucosa frente al tiempo transcurrido tras la ingesta.

Como se observa en la imagen 5.4, en ambos días el pico máximo de glucemia alcanzado tras la ingesta programada es muy similar. Sin embargo, el pico es más marcado el día en que la pasta se cocina durante 25 minutos. Cuando el sujeto ingiere la pasta al dente, la curva de su respuesta tiene un comportamiento diferente. Esta observación podría significar que ingerir pasta sometida a un mayor tiempo de cocción

se acompaña de una mayor liberación de insulina ya que supone un aumento precoz de la glucemia y como consecuencia de esta liberación, una disminución más rápida de la glucemia a cifras basales.

Asimismo, existen estudios de intervención en los que se observa que los tiempos de cocción de la pasta no suponen diferencia en las respuestas glucémicas, lo que podría explicar los resultados obtenidos en la prueba descrita. Bornet et al⁷¹ concluyen en su estudio que el tiempo de cocción de la pasta no representa influencia en la respuesta glucémica. Tras estudiar a 13 pacientes diabéticos, insulino dependientes y no insulino dependientes, quienes ingieren diferentes tipos de pasta (macarrones, espaguetis y sopa de estrellas) a distintos tiempos de cocción, Wolever et al⁷² observan que los diferentes tipos de pasta pueden producir una respuesta glucémica diferente, pero que los tipos de cocción de la pasta no influyen en ésta. Por otro lado, en un ensayo sobre el efecto de la variedad, el método de cocción y la madurez de las patatas en su IG, se concluye que ni la variedad de éstas ni el método de cocción parecen tener efectos marcados en su IG⁷³. Si tenemos en cuenta la capacidad de liberación de insulina, el efecto debería ser diferente en distintos sujetos de acuerdo a su reserva pancreática y sensibilidad insulínica.

Otro factor que tiene una influencia significativa sobre el IG es la cantidad de agua ingerida: el agua podría aumentar el IG de la comida, probablemente como consecuencia de un aumento en el vaciado gástrico de los carbohidratos.

Zeevi et al³ observan que la cantidad de carbohidrato en la comida está directamente relacionada con la respuesta glucémica. Sin embargo, sugieren que la sensibilidad a los carbohidratos es específica de cada persona, ya que, mientras que las respuestas postprandiales de parte de la cohorte en su estudio se correlacionaban con la cantidad de carbohidratos consumidos, en otra parte de esa cohorte esto no ocurría.

5.4.2 Variabilidad asociada al momento de la ingesta

La imagen 5.5 muestra la respuesta de glucosa del sujeto que se produce tras la ingesta del mismo plato a distintas horas del día.

El registro del sensor muestra que el mismo plato a distintas horas del día tiene un efecto diferente sobre la glucemia. En el primer pico correspondiente a la hora de la comida (15h), se observa un valor máximo mayor que el obtenido en la ingesta a la hora de la cena (21.30h), cuándo la curva es más redondeada, lo que indica una liberación más lenta del azúcar y una regulación más moderada.

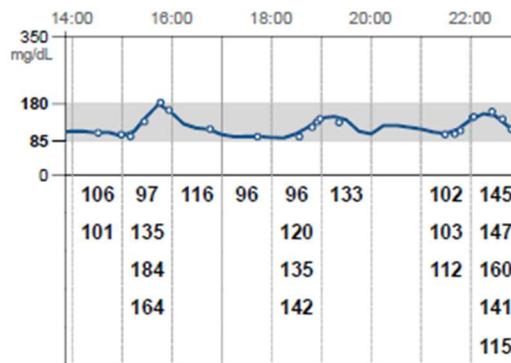


Imagen 5.5. De nuevo, los puntos señalados en la curva corresponden a registros realizados por el sujeto. Se observan 3 curvas: a las 15h la comida, alrededor de las 19h la merienda y a las 21.30h la cena.

Podemos entender este fenómeno si consideramos que la liberación de insulina y hormonas contrarreguladoras son determinantes en la curva de glucemia. La situación de mayor o menor estrés ligado a los niveles de cortisol, la velocidad de tránsito intestinal o las cifras previas de glucemia pueden ser determinantes en el diferente impacto de un mismo alimento en la curva de glucemia.

Existen publicaciones que demuestran que, tanto en sujetos sanos como diabéticos, los efectos de la glucosa en sangre parecen actuar en la respuesta de la comida siguiente horas más tarde. Wolever et al⁷⁸ observaron que en los sujetos que consumen un desayuno con un IG bajo, su tolerancia a la glucosa en la comida posterior mejora. La respuesta insulínica prolongada que facilitan algunos alimentos de IG bajo, proporciona unos niveles de insulina sostenidos en el momento de la próxima comida. Esto hace que la captación periférica de glucosa en ese momento se vea mejorada, así como la eliminación de lipoproteínas circulantes. Wolever y Miller explican en el año 1998⁷⁵ que la causa del efecto de la segunda comida probablemente se deba a que una fase de absorción prolongada tras el desayuno favorece la supresión de ácidos grasos libres y, de esta forma, mejorará la sensibilidad a la insulina en la próxima comida.

La fermentación en el colon de la fibra dietética da como resultado un nivel sérico de ácidos grasos de cadena corta elevado: acetato, propionato y butirato. Éstos ácidos aumentan la oxidación de glucosa en el hígado, haciendo que descienda la liberación de ácidos grasos y aumente el aclaramiento de insulina, lo que mejoraría la homeostasis de glucosa y la sensibilidad a la insulina⁷⁷. Este hecho es de gran interés para los pacientes con resistencia a la insulina⁷⁸. Por tanto, además de los alimentos de IG bajo, el contenido en fibra del alimento también podría desempeñar un papel en el efecto de la segunda comida. Este efecto debe ser considerado a la hora de evaluar la utilidad del concepto de IG.

Factores que influyen en la valoración del IG de un alimento	
Factores relacionados con el nutriente	Efecto sobre el IG
Fibra dietética	Disminuye
Almidón: amilosa	Disminuye el IG comparado con la amilopectina
Almidón: amilopectina	Aumenta el IG comparado con la amilosa
Grasa	Disminuye
Proteína	Disminuye
Agua	Aumenta
Factores relacionados con la estructura	
Mantenimiento o inducción de la alta cristalización del almidón	Disminuye
Estructura celular (integridad de la pared celular)	IG más alto cuando la madurez es mayor
Formación de interacciones macromoleculares	Promueve la disminución
Método de preparación culinaria	Un bajo grado de gelatinización disminuye el IG
Mayor masticación	Aumenta
Ácidos orgánicos	Disminuye ya que ralentiza el vaciado gástrico o la digestión
Inhibidor de la amilasa	Disminuye al retrasar la función de la amilasa en el intestino
Otros factores	
Madurez de la fruta	
Variabilidad dentro del tipo de alimento	
Efecto de la segunda comida	
Proximidad al ejercicio	
Tiempo transcurrido desde el sueño	
Microbiota intestinal	

Tabla 5.4. Adaptado de Nordic Council of Ministers⁷⁴.

5.4.3 Combinación con otros macronutrientes

Tanto las grasas como las proteínas muestran una asociación negativa con el IG: estos dos nutrientes podrían retrasar el vaciado gástrico y afectar a la secreción de insulina, aunque su efecto no es fácilmente observable, salvo que estén presentes en grandes cantidades en la comida (alrededor de 30 g de proteína y 50 g de grasa por cada 50 g de carbohidrato)⁷⁴.

Para poder observar las respuestas glucémicas ante comidas que respondan a un patrón habitual de consumo, en el que los macronutrientes están mezclados en distintas proporciones, se diseña una prueba en la que se compara un plato con la misma cantidad de pasta, del mismo tipo y cocinada al dente, pero con distintos ingredientes que aportan diferentes cantidades de macronutrientes (ver tabla 5.5).

Composición de los platos estudiados⁷⁹		
	Día 1	Día 2
Peso de pasta en crudo	100 g	100 g
Tiempo de cocción	7 minutos	
Ingredientes	30 g tomate frito 40 g de atún al natural	125 g de pollo 50 g de champiñones 54 g de cebolla 200 g de nata 30 g de bacon Trazas de sal y pimienta
Carbohidratos (g)	75.1	80.6
Proteínas (g)	18.3	45.5
Grasas (g)	8.3	134
Fibra (g)	4.9	5.9

Tabla 5.5. Diseño propio. Las tablas de composición de alimentos utilizadas corresponden a Moreiras et al⁷⁹.

Comparación entre distintas combinaciones de macronutrientes

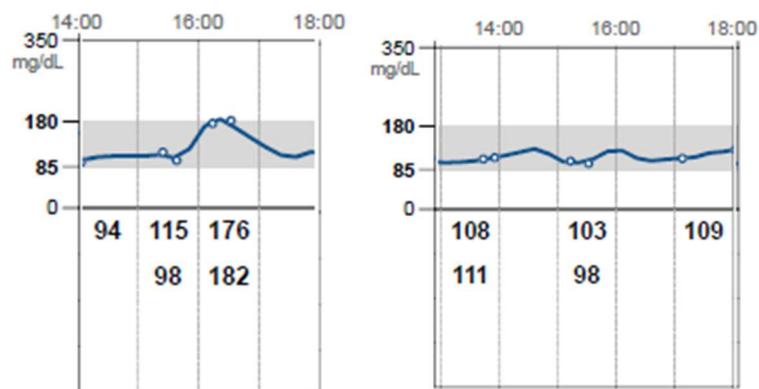


Imagen 5.6. La gráfica de la izquierda corresponde a la respuesta glucémica del sujeto tras ingerir un plato de pasta con tomate y atún. La gráfica de la derecha es la resultante tras tomar la misma cantidad de pasta, pero con ingredientes que aportan mayor cantidad de grasa y proteína.

Estos resultados (ver imagen 5.6) concuerdan con las conclusiones del estudio de Simpson et al⁸⁰ en el que se analizan las respuestas glucémicas ante macronutrientes por separado y mezclados en sujetos sanos y en dos grupos de sujetos diabéticos: no insulino dependientes e insulino dependientes. Se observó que, en sujetos sanos, la grasa y la proteína redujeron notablemente la respuesta glucémica a los carbohidratos en los sujetos sanos. Sin embargo, en diabéticos no insulino dependientes la presencia de proteínas y grasas no tuvo ningún efecto en su respuesta, y en insulino dependientes, mientras que la grasa no tuvo ningún efecto, la proteína aumentó la respuesta glucémica. La proteína parecía funcionar como secretagogo de péptido inhibitor gástrico (GIP) cuando se combinaba con grasa y carbohidrato. Esta publicación concluye que se requiere precaución cuando las respuestas glucémicas a los alimentos en los no diabéticos se extienden a los diabéticos.

En una reciente publicación cuyo objetivo era determinar los efectos de diferentes cantidades de macronutrientes y fibra en los valores de IG y CG de la comida, se ofrecieron a los participantes distintas comidas en las cuales variaban la cantidad de macronutriente añadido y también distintas cantidades de fibra. La conclusión fue que la adición de grasa o fibra no tiene un efecto significativo sobre el IG o la CG. Los datos indicaron que la incertidumbre en la determinación de los valores de IG y CG aparece cuando los alimentos que contienen carbohidratos se consumen simultáneamente con proteínas, pero no con los carbohidratos, grasas o alimentos ricos en fibra⁶¹.

También existen estudios que indican que algunas proteínas de la leche poseen propiedades insulino trópicas y podrían aumentar los niveles postprandiales de insulina. Según una publicación del año 2014⁸¹, el consumo de suero de leche y proteína de soja

30 minutos antes de una carga de glucosa resulta en una menor AUC en comparación con una bebida control. Concluye que la proteína de suero mantiene la glucemia postprandial más estable: la investigación propone que el nivel de GIP podría aumentar, aumentando así los niveles de insulina tras la ingesta de alimentos o platos que contengan lácteos, como, por ejemplo, la nata utilizada en este estudio. Además, la ingesta de proteína de suero de leche podría reducir la velocidad de vaciado gástrico, reduciendo así la respuesta glucémica de las comidas posteriores. Este efecto aumentaría la liberación postprandial de colecistoquinina (CCK), del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y de GIP.

A pesar de que el aumento de la grasa en la ingesta está relacionado con la reducción de la respuesta glucémica, por su efecto de retardado del vaciado gástrico⁷⁰, Zeevi et al³ ponen de manifiesto que esto podría variar entre cualquier sujeto.

5.4.4 Otros factores que afectan al índice glucémico

La respuesta glucémica a los alimentos, la cual afecta por consiguiente a la respuesta insulínica, depende del vaciamiento gástrico, así como de la digestión y la absorción de los carbohidratos en el intestino delgado, además de los efectos que el resto de nutrientes -como los aminoácidos- posean para estimular la secreción de insulina no mediada por glucosa. Por tanto, distintas composiciones de alimentos o de platos con la misma cantidad de carbohidratos, incluso con el mismo tipo de carbohidrato, muestran diferencias en la respuesta glucémica e insulínica⁷⁴.

Además de los factores ya descritos en este trabajo, existen otros que afectan a la reproducibilidad del IG, y que cuestiona el hecho de que el IG de un alimento sea predecible.

5.4.4.1 Madurez de la fruta

A medida que una fruta madura, el almidón presente en ella se modifica a azúcar. El almidón en general tiene un IG más alto que el azúcar, por lo que cuanto mayor sea el grado de madurez, menor será el IG⁵³.

5.4.4.2 Forma física del alimento

En algunos alimentos, modificar el tamaño de la partícula puede alterar su IG, como es el caso de la patata o las manzanas. El consumo de manzana en diferentes estados -entera, en puré o en zumo-, da como resultado distintas respuestas glucémicas e insulínicas⁵³.

5.4.4.3 Variabilidad dentro del tipo de alimento

El valor del IG de un alimento puede alterarse dependiendo de su tipo, la forma en la que es procesado y la forma en que se prepara. También depende de su origen geográfico.

5.4.4.4 Ratio amilosa/amilopectina

La amilosa es uno de los componentes del almidón, constituyendo aproximadamente el 20-30% de la estructura. El resto está formado por el polisacárido amilopectina. Miller et al⁸² demostraron que los distintos tipos de arroz que existen pueden tener IG diferentes, ya que éste se ve afectado por la proporción de amilosa y amilopectina que contienen sus granos: cuanto mayor sea la proporción de amilopectina, mayor será su IG.

5.4.4.5 Viscosidad del alimento

La viscosidad de la comida puede modular la respuesta glucémica e influencia en la saciedad, a través de la ralentización del vaciado gástrico^{83, 84}.

5.4.4.6 Ácidos orgánicos

La adición de ácidos orgánicos (formados durante la fermentación o presentes en productos encurtidos) tiene un efecto moderador de la glucemia postprandial y la insulinemia en los alimentos a base de cereales. Aparentemente, el mecanismo por el que los ácidos orgánicos retrasan y reducen la respuesta de glucosa es la ralentización del vaciamiento gástrico, ralentizando a su vez la velocidad a la que se digiere el alimento.

5.4.4.7 Inhibidores de enzimas

Los inhibidores de enzimas que se encuentran, por ejemplo, en el salvado de trigo o algunas hierbas o especias, como el inhibidor de amilasa, reduce la glucemia postprandial ya que interfiere en la degradación del almidón mediada por la amilasa en el intestino.

5.4.4.8 Microbiota intestinal

En un estudio con una muestra de 800 personas sobre la predicción de las respuestas glucémicas postprandiales, se observó que existen factores externos al alimento en sí que alteran la respuesta glucémica, como, por ejemplo, el contenido de la comida anterior, el tiempo transcurrido desde el sueño, la proximidad al ejercicio y varios factores relacionados con la microbiota intestinal. Por ejemplo, el crecimiento de *Eubacterium rectale* fue principalmente beneficioso: se asoció a una respuesta postprandial reducida. Esta bacteria, puede fermentar carbohidratos de la dieta y fibra dietética que producen metabolitos útiles para el huésped, y se asoció con una mejora de la respuesta de glucosa y de insulina, así como también se asoció negativamente con la DM2³. En un estudio publicado en 2008⁸⁵, en el que se investiga si la mejora de la tolerancia a la glucosa en el desayuno podía deberse al bajo IG de la cena previa o a la fermentación de los granos de cebada hervidos que se consumieron en dicha cena. Se observó que las correlaciones observadas entre la glucemia y el propionato implican que la fermentación en el colon funciona como un modulador de la tolerancia a la glucosa a través de un mecanismo que lleva a la supresión de los niveles de ácidos grasos libres.

5.4.5 El índice glucémico en el ejercicio

El IG es una herramienta útil en nutrición deportiva. Se tiene en consideración a la hora de diseñar la dieta antes del ejercicio, para mejorar la primera y segunda fase de la recuperación de glucógeno y la carga de glucógeno: optar por carbohidratos de alto o moderado IG parecen mejorar el almacenamiento de glucógeno después del ejercicio de forma más eficiente que los carbohidratos de bajo IG⁸⁶. Por otro lado, el IG de los alimentos puede ser de utilidad en la estimulación de la oxidación lipídica para mayor disponibilidad de fuentes de glucosa durante el ejercicio de resistencia⁸⁷. También se

tiene en cuenta para prevenir hipoglucemias de rebote a lo largo de la jornada deportiva⁸⁸.

Conocer la respuesta glucémica a los alimentos a través de un sensor de glucosa intersticial puede ser de mayor interés que el uso del IG en el colectivo deportista. De esta manera, podría diseñarse una dieta personalizada que fuera coherente con las respuestas individuales de cada deportista y que, de otra forma, son difíciles de predecir, dada la gran variabilidad en las respuestas glucémicas existente entre individuos y la baja reproducibilidad del IG.

5.4.6 Hipoglucemias nocturnas

Los datos obtenidos mediante los registros continuos del sensor, muestran algunas curvas llamativas de glucemia con niveles por debajo de 70 mg/dl correspondientes a picos de hipoglucemias nocturnas como se muestra en la imagen 5.7. Ante estos datos, se plantea la posibilidad de que el sujeto estudiado, aparentemente sano, presente una intolerancia a la glucosa o un estado de prediabetes. Por ello se decide complementar la prueba de tolerancia a la glucosa incluida en el diseño del estudio como comparación entre los valores de glucosa en distintos compartimentos, con los niveles de insulina en cada medición de glucosa sérica correspondiente (ver gráfica 5.5).

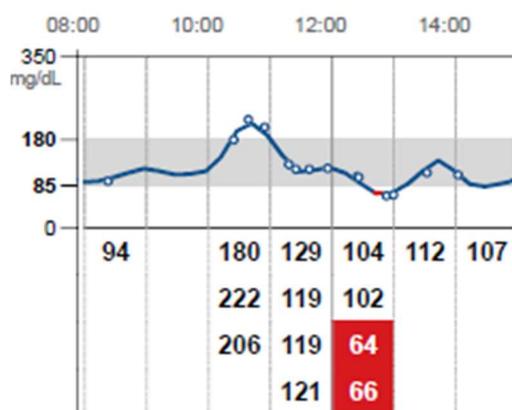
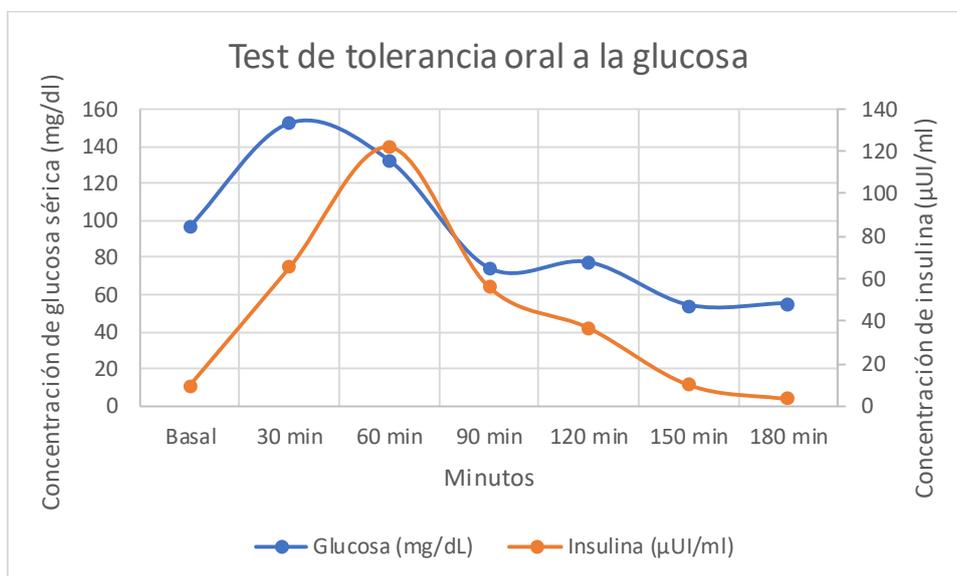


Imagen 5.7. Registro del sensor intersticial durante la prueba de tolerancia a la glucosa. Se puede observar una hipoglucemia (64 mg/dl) tras la sobrecarga.

En vista a las hipoglucemias nocturnas se toma la decisión de intervenir con el objetivo de prevenirlas modificando el patrón dietético con una pequeña ingesta antes de acostarse. De esta manera, se pauta una cena con un índice glucémico bajo o

moderado y pasadas 2 horas se añade una recena que consiste en un vaso de leche semidesnatada sin lactosa por ser el sujeto intolerante a ésta. Con la pauta modificada se obtiene la curva que muestra la imagen 5.8.



Gráfica 5.5. Test de Tolerancia Oral a la Glucosa realizado al sujeto de estudio. Respuesta insulínica y glucémica ante la sobrecarga oral de glucosa. La concentración de insulina se corresponde con el comportamiento de la glucemia.

Aparece, en este caso, una posible utilidad del sensor de glucosa: detectar hipoglucemias nocturnas en un sujeto sano, corregirlas con una pauta dietética diferente y monitorizar la respuesta a dicha modificación.

Como se ha descrito anteriormente, algunos tipos de alimentos son insulíntrópicos y a su vez poseen la capacidad de regular la respuesta glucémica. La leche, utilizada en este caso, es un lácteo que produce una respuesta de insulina mucho más alta de lo esperado de una comida comparativamente más baja en IG. En el estudio de Ostman et al⁸⁹, se midieron el índice insulínico e IG de los lácteos en un grupo de personas sanas. Los lácteos analizados fueron leche, dos tipos de leche fermentada y un carbohidrato equivalente a la lactosa. Con el pan blanco como referencia, los IG fueron muy bajos para los productos lácteos (de entre 12-30). Sin embargo, los índices insulínicos de los lácteos eran similares o más altos que el del pan blanco. El hecho de que el carbohidrato equivalente a la lactosa indujese un índice insulínico sustancialmente menor que el de los lácteos indica que algún otro componente de la leche se suma a la respuesta insulínica. Debe tenerse en cuenta, además, que algunos individuos podrían tener una respuesta glucémica a los lácteos alterada debido a otras razones, como, por ejemplo, los sujetos intolerantes a la lactosa. En el mismo grupo de

estudio, se muestra que, las proteínas de la leche poseen propiedades insulínótropas, y que es el suero el que contiene el secretagogo de insulina predominante. En el año 2014, Silva et al⁸¹ señalan que este efecto insulínótropo se debe a los aminoácidos que contienen los lácteos en grandes concentraciones: leucina, isoleucina, lisina y valina. Éstos pueden aumentar la liberación de insulina y la sensibilidad a la misma, contribuyendo a reducir la respuesta glucémica. El mecanismo de liberación de insulina mediada por la proteína del suero de la leche puede tratarse de un efecto sinérgico de los aminoácidos y de la activación del efecto de las incretinas sobre las células beta del páncreas.

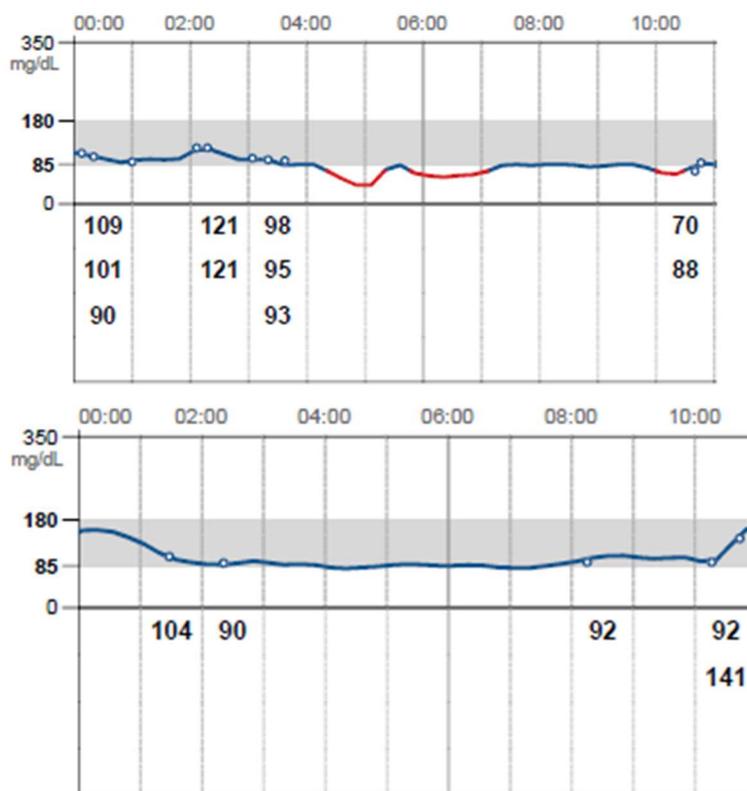


Imagen 5.8. En el primer registro aparecen reflejadas las hipoglucemias nocturnas en el sujeto. La imagen inferior muestra la estabilidad de la respuesta tras ingerir un vaso de leche antes de acostarse.

Esta característica de las proteínas lácteas es probable que aumente la insulinemia también tras comidas mixtas que contengan leche. Además, incluso una cantidad realista de leche (200 ml) añadida a una comida de bajo IG aumenta significativamente la respuesta insulínica postprandial al mismo nivel visto en el pan blanco.

Por último, se ha señalado que el vínculo entre una dieta de alto IG y la diabetes puede estar relacionado con elevados picos de glucosa en sangre postprandiales, pero

también con el aumento de la demanda de insulina. La resistencia a la insulina se observa a menudo junto a la hiperinsulinemia, y las concentraciones elevadas de insulina pueden causar resistencia a la misma incluso en sujetos sanos⁹⁰.

6 CONCLUSIONES

- Los sensores intersticiales de glucosa suponen una herramienta útil para monitorizar de manera continua los cambios glucémicos a lo largo del día, siendo esto de gran interés para la población diabética, pero también para la prevención de ésta y otras enfermedades en la población pre-diabética o con tolerancia a la glucosa alterada.
- Existe una gran variabilidad glucémica entre sujetos que ingieren la misma comida, y una gran variabilidad interpersonal que depende de aspectos relacionados con los alimentos, pero también con aspectos externos relacionados con el modo de preparación y con el propio sujeto. Por esta razón, el uso de las tablas de IG se ve limitado.
- Parece que el manejo dietético complementado con una monitorización continua de la glucosa intersticial podría ser útil para diversos objetivos relacionados con el control de la respuesta glucémica individual a los alimentos, entre ellos la prevención de enfermedades relacionadas con un mal control de la misma en el futuro, como la diabetes, enfermedades cardiovasculares o cáncer, pero también en colectivos como los deportistas, en los que la respuesta glucémica influye en su rendimiento.
- Son necesarios más estudios dirigidos a la evaluación de la efectividad real de esta propuesta, controlados y aleatorizados, con una muestra significativa y enfocados a grupos de población y de edad específicos.

7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Global Health Risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: WHO; 2009
2. IDF Diabetes Atlas. 7th ed. International Diabetes Federation; 2015
3. Zeevi, D. et al. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell*. 2015; 63(5): 1079-1094
4. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Society for the Study of Diabetes. *Rev Esp Cardiol*. 2014; 67(2):136.e1-e56
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;Vol 39(1).
6. Toumilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle T, 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;344:1343-1350
7. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med* 2002; 346(6):393-403
8. Roumen C, Corpeleijn E, Feskens EJM, Mensink M, Saris WHM, Blaak EE. Impact of 3-year lifestyle intervention on postprandial glucose metabolism: the SLIM study. *Diabet Med* 2008; 25:507-605
9. Penn L, White M, Oldroyd J, Walker M, Alberti G, Mathers JC. Prevention of Type 2 Diabetes in Adults with Impaired Glucose Tolerance: the European Diabetes Prevention RCT in Newcastle upon Tyne, UK. *BMC Public Health* 2009;9:342
10. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, Khunti K. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;334:299–308.
11. Merino JF, Barrio R, Levy I, Martín Vaquero P, Vidal-Ríos P, Rodríguez M. Nuevas Tecnologías en el seguimiento y control del paciente diabético. Vol 4. España. Sociedad Española de Diabetes 2007.
12. Cosson E, Hamo-Tchatchouang E, Dufaitre-Patouraux L, Attali J, Pariès J, Schaepelynck-Bélicar P. Multicentre, randomised, controlled study of the impact of Continuous Sub-Cutaneous Glucose Monitoring (GlucoDay®) on

Glycaemic Control in Type 1 and Type 2 diabetes patients. *Diabetes Metab.* 2009;35(4):312-8

13. Fokkert MJ, Van Dijk PR, Edens MA, Abbes S, de Jong D, Slingerland RJ et al. Performance of the FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System in Patients with Type 1 and 2 Diabetes Mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017;5(1)

14. Parsons S, Luzio S, Bain S, Harvey J, McKenna J, Khan A et al. Self-monitoring of Blood Glucose in Non-Insulin Treated Type 2 Diabetes (The SMBG Study):study protocol for a randomised controlled trial. *BMC Endocr Disord* 2017;17:4

15. Gallwitz B. Implications of Postprandial Glucose and Weight Control in People with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(2):S322-S325

16. Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, Di Martino L, Bonomo K, Massucco P et al. Postprandial Blood Glucose Predicts Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Type 2 Diabetes in a 14-Year Follow-Up. *Diabetes Care* 2011;34(10):2237-2243

17. Lamkin DM, Spitz DR, Shahzad MMK, Zimmerman B, Lenihan DJ, DeGeest K et al. Glucose as a prognostic factor in ovarian carcinoma. *Cancer* 2009;115:1021–1027.

18. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM et al. Glycemic Index of Foods: a Physiological Basis for Carbohydrate Exchange. *Am J Clin Nutr* 1981;34(3):362-366.

19. Jenkins DJ, Kendall CW, Augustin LS, Franceschi S, Hamidi M, Marchie A et al. Glycemic Index: Overview of Implications in Health and Disease. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(1):266-73

20. Björck I, Elmstahl HL. The Glycaemic Index: importance of dietary fibre and other food properties. *Proc Nutr Soc* 2003;62(1):201-206

21. Conn JW, Newburgh LH. The Glycemic Response to Isoglucogenic Quantities of Protein and Carbohydrate. *J Clin Invest* 1936;15(6):665-671.

22. Larsen TM, Dalskov SM, van Baak M, Jebb SA, Papadaki A, Pfeiffer AFH et al. Diets with High or Low Protein Content and Glycemic Index for Weight-Loss Maintenance. *N Engl J Med* 2012;363(22):2102-2113

23. Greenwood DC, Threapleton DE, Evans CEL, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C et al. Glycemic Index, Glycemic Load, Carbohydrates, and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2013;36(12):4166-4171

24. Kristo AS, Matthan NR, Lichtenstein AH. Effect of Diets Differing in Glycemic Index and Glycemic Load on Cardiovascular Risk Factors: Review of Randomized Controlled-Feeding Trials. *Nutrients* 2013;5(4):1071-1080.
25. Vega-López S, Ausman LM, Griffith JL, Lichtenstein AH. Interindividual Variability and Intra-Individual Reproducibility of Glycemic Index Values for Commercial White Bread. *Diabetes Care* 2007;30(6):1412-1417.
26. Vrolix R, Mensink RP. Variability of the Glycemic Response to Single Food Products in Healthy Subjects. *Contemporary Clinical Trials* 2010;31(1):5-11.
27. MacMillan N. Utilidad del Índice Glicémico en Nutrición Deportiva. *Rev Chil Nutr* 2002;29(2):92-97
28. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20(7):1183-1197
29. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;Vol 40(1).
30. Ruiz de Adana M, Rigla M. Consenso sobre el uso de la monitorización continua de glucosa. *Av Diabetol* 2009;25:96-98
31. J Francisco Merino Torres. Nuevas Tecnologías en el Seguimiento y el Control del Paciente Diabético. 1ª edición. Madrid: Sociedad Española de Diabetes (SED); 2007.
32. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Recent Studies Demonstrating Improved Glycemic Outcomes. *Diabetes Technol Ther* 2017;19(3):25-37
33. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System *Diabetes Technol Ther* 2015;17(11):787–794.
34. FDA News Release 12-20-2016: FDA expands indication for continuous glucose monitoring system, first to replace fingerstick testing for diabetes treatment decision. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm534056.htm> (accessed May3, 2017)
35. Kovatchev BP, Patek SD, Ortiz EA, Breton MD. Assessing sensor accuracy for non-adjunct use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2015;17(3):177-186
36. Laffel L. Improved Accuracy of Continuous Glucose Monitoring Systems in Pediatric Patients with Diabetes Mellitus: Results from Two Studies. *Diabetes Technol Ther* 2016;18(2):23-33

37. Bailey T, Chang A, Christiansen M. Clinical Accuracy of a Continuous Glucose Monitoring System with an Advanced Algorithm. *J Diabetes Sci Technol* 2015;9(2):209-214
38. Langendam M, Luijf Y, Hooft L, DeVries J, Mudde A, Scholten R. Sistemas de monitorización continua de la glucemia para la diabetes mellitus tipo 1. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;1(CD008101)
39. Gallwitz B. Implications of Postprandial Glucose and Weight Control in People with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(2):322-325.
40. Langendam MW, Hooft L, De Vries H, Wentholt IM, Mudde AH, Burt AL, Scholten RJPM. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;4:(CD008101)
41. Escalada FJ, Laguna S, Botella S. Postprandial reactive hypoglycemia: myth or reality? *Av Diabetol* 2009;25:287-292
42. Cengiz E, Tamborlane WV. A Tale of Two Compartments: Interstitial versus Blood Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11(1):11-16
43. Manual del usuario FreeStyle Libre. Sistema Flash de Monitorización de Glucosa. 2013 Abbott Disponible en www.abbottdiabetescare.es
44. Basu A, Dube S, Slama M, Errazuriz I, Amezcua JC, Kudva YC. Time Lag of Glucose From Intravascular to Interstitial Compartments in Humans. *Diabetes* 2013;62(12):4083-4087
45. Basu A, Dube S, Veettil S, Slama M, Kudva YC, Peyser T et al. Time Lag of Glucose From Intravascular to Interstitial Compartment in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2015;9(1):63-68
46. Arteaga A. The Glycemic Index. A current controversy. *Nutr Hosp* 2006;21(2)
47. FAO/WHO. Carbohydrates in human nutrition. *FAO Food Nutr Pap* 66, 1–140.
48. TMS Wolever. Carbohydrate and the regulation of blood glucose and metabolism. *Nutr Rev.*2003;61:S40–S48.
49. Bjorck I, Liljeberg H, Ostman E. Low glycaemic-index foods. *Br J Nutr.* 2000;83(1):149-155
50. Brand-Miller J, Wolever TM, Foster-Powell K, Colagiuri S (2003a). *The New Glucose Revolution*. Marlowe & Company: New York.
51. BJ Venn, TJ Green. Glycemic index and glycemic load: measurement issues and their effect on diet–disease relationships. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(1):122-131

52. Jenkins DJ, Kendall CW, Augustin LS, Franceschi S, Hamidi M, Marchie A et al. Glycemic index: overview of implications in health and disease. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(1):266-73
53. Pi-Sunyer FX. Glycemic index and disease. *Am J Clin Nutr* 2002;76(1):290-298
54. Vega-López S, Ausman LM, Griffith JL, Lichtenstein AH. Interindividual Variability and Intraindividual Reproducibility of Glycemic Index Values for Commercial White Bread. *Diabetes Care* 2007;30:1412-1417
55. Suzuki H, Fukushima M, Okamoto S, Takahashi O, Shimbo T, Kurose T et al. (2005). Effects of thorough mastication on postprandial plasma glucose concentrations in nonobese Japanese subjects. *Metabolism* 54, 1593–1599.
56. Brouns F, Bjorck I, Frayn KN, Gibbs AL, Lang V, Slama G *et al.* (2005). Glycaemic index methodology. *Nutr Res Rev* 18, 145–171.
57. Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC (2002). International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr* 76, 5–56
58. Jenkins DJ, Jenkins AL. Dietary fiber and the glycemic response. *Proc Soc Exp Biol Med* 1985;180(3):422-431
59. Marventano S, Vetrani C, Vitale M, Godos J, Riccardi G, Grosso G. Whole Grain Intake and Glycaemic Control in Healthy Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 2017;9(7):769
60. Riccardi G, Rivellese AA, Giaco R. Role of the glycemic load in the healthy state, in prediabetes, and in diabetes. *Am J Clin Nutr* 2008;87:269-274
61. Meng H, Matthan NR, Ausman LM, Lichtenstein AH. Effect of macronutrients and fiber on postprandial glycemic responses and meal glycemic index and glycemic load value determinations. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(4):842-853
62. Brouns F, Bjorck I, Frayn KN, Gibbs AL, Lang V, Slama G et al. (2005). Glycaemic index methodology. *Nutr Res Rev* 18, 145–171
63. Brand-Miller JC, Thomas M, Swan V, Ahmad ZI, Petocz P, Colagiuri S. Physiological Validation of the Concept of Glycemic Load in Lean Young Adults. *J Nutr* 2003;133(9):2695-2696
64. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22(2):233-240.
65. 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

66. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. beta-Cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(1):493-500.

67. Sieri S, Agnoli C, Pala V, Grioni S, Brighenti F, Pellegrini N et al. Dietary glycemic index, glycemic load, and cancer risk: results from the EPIC-Italy study. *Sci Rep* 2017;7:9757.

68. Thomas D, Elliott EJ, Baur L. Low glycaemic index or low glycaemic load diets for overweight and obesity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007(3):CD005105.

69. Ludwig DS. Diet and Development of the Insulin Resistance Syndrome. *Asia Pac J Clin Nutr* 12.

70. Eleazu CO. The concept of low glycemic index and glycemic load foods as panacea for type 2 diabetes mellitus; prospects, challenges and solutions. *African Health Sciences*. 2016;16(2):468-479.

71. Bornet FR, Cloarec D, Barry JL, Colonna P, Gouilloud S, Laval JD Pasta Cooking Time: influence on starch digestion and plasma glucose and insulin responses in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1990;51(3):421-427

72. Wolever TM, Jenkins DJ, Kalmusky J, Giordano C, Giudici S, Jenkins AL. Glycemic Response to Pasta: effect of Surface Area, Degree of Cooking, and Protein Enrichment. *Diabetes Care* 1986;9(4):401-404

73. Soh NL, Brand-Miller J. The Glycaemic Index of Potatoes: the Effect of Variety, Cooking Method and Maturity. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53:249-254

74. Glycemic Index: From Research to Nutrition Recommendations? Copenhagen: Nordic Council of Ministers , 2005. , 84 p

75. Wolever TM, Jenkins DJ, Ocana AM, Rao VA, Collier GR. Second-meal effect: low-glycemic-index foods eaten at dinner improve subsequent breakfast glycemic response. *Am J Clin Nutr*.1988;48(4):1041-1047

76. Wolever TM, Miller JB. Sugars and blood glucose control. *Am J Clin Nutr*.1995;62(1):221-227

77. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11:577–591.

78. Weickert MO, Möhlig M, Schöfl C, Arafat AM, Otto B, Viehoff H et al. Cereal fiber improves whole-body insulin sensitivity in overweight and obese women. *Diabetes Care*. 2006;29(4):775-80.

79. Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. Tablas de Composición de Alimentos. 13ª edición Madrid Ed. Pirámide 2009
80. Simpson RW, McDonald J, Wahlqvist ML, Atley L, Outch K. Macronutrients have different metabolic effects in nondiabetics and diabetics. *Am J Clin Nutr* 1985;42(3):449-453
81. Ton WTS, de Almeida CG, Cardoso LM, Girondoli YM, Pereira PF, Schitini JKVG. Effect of different protein types on second meal postprandial glycaemia in normal weight and normoglycemic subjects *Nutr Hosp*. 2014;29(3):553-558
82. Miller JB, Pang E, Bramall L. Rice: a high or low glycemic index food? *Am J Clin Nutr*. 1992;56(6):1034-6
83. Zhu Y, Hsu WH, Hollis JH. The Impact of Food Viscosity on Eating Rate, Subjective Appetite, Glycemic Response and Gastric Emptying Rate. *PLoS One* 2013;8(6):e67482.
84. Marciani L, Gowland PA, Spiller RC, Manoj P, Moore RJ, et al. (2001) Effect of meal viscosity and nutrients on satiety, intragastric dilution, and emptying assessed by MRI. *Am J Physiol-Gastroint Liver Physiol* 280: G1227–G1233
85. Nilsson A, Ostman E, Preston T, Björck I. Effects of GI vs Content of Cereal Fiber of the evening meal on glucose tolerance at a subsequent standardized breakfast. *Eur J Clin* 2008;62(6):712-720
86. Burke LM, Collier Gr, Hargreaves M. Glycemic index, a new tool in sport nutrition? *Int J Sport Nutr*. 1998;8(4):401-415
87. Mondazzi L, Arcelli E. Glycemic index in sport nutrition. *J Am Coll Nutr*. 2009;28(4):455-463
88. Faria CF, Oliveira GA, Sales SS, Bouzas MJC, Moreira LL. Índice glicémico de la comida pre-ejercicio y metabolismo de la glucosa en la actividad aeróbica. *Rev Bras Med Esporte* 2014;20(2):156-160
89. Ostman EM, Liljeberg HG, Björck IM. Inconsistency between glycemic and insulinemic responses to regular and fermented milk products. *Am J Clin Nutr* 2001;74(1):96-100
90. Colao A, Di Somma C, Cascella T, Pivonello R, Vitale G, Grasso LFS et al. Relationships between serum IGF1 levels, blood pressure, and glucose tolerance: an observational, exploratory study in 404 subjects. *Eur J Endocrinol* 2008;159:389-397