



---

**Universidad de Valladolid**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA  
SALUD**

**TESIS DOCTORAL:**

**EVALUACIÓN DEL ÍNDICE DE RIESGO  
GLUCÉMICO COMO NUEVO PARÁMETRO  
GLUCOMÉTRICO EN POBLACIÓN ADULTA Y  
PEDIÁTRICA CON DIABETES MELLITUS TIPO 1**

**Modalidad por compendio de  
publicaciones**

Presentada por Doña Paloma Pérez López  
para optar al grado de Doctora por la  
Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Dr Gonzalo Díaz Soto

Dra María del Pilar Bahillo Curieses

Dr Daniel Antonio de Luis Román







## **AGRADECIMIENTOS**

Considero este apartado de especial relevancia ya que, tras alcanzar un éxito tan importante como lo es éste para mí, es esencial echar la vista atrás y agradecer a aquellos que lo han hecho posible. Sin duda, esta Tesis no es para mí un logro individual, sino colectivo, y son muchas las personas a las que me gustaría mencionar en estas líneas.

En primer lugar, me gustaría agradecer a mis directores de Tesis. El hecho de que personas tan brillantes en lo profesional y en lo personal hayan dirigido este proyecto lo hace más valioso aún. A Daniel, por fomentar mi afán investigador y confiar en mi trabajo cada día durante estos cuatro años de residencia. A Pilar, por permitirme aprender a su lado lecciones de enorme valor en mi futuro profesional, y, sobre todo, por contagiarme su pasión por la atención a los pacientes con diabetes. Por último, a Gonzalo, trabajar con un mentor tan extraordinario ha sido una de las mejores decisiones que he podido tomar, no solo por la culminación de este proyecto, sino por toda su dedicación, enseñanzas, paciencia y apoyo durante el camino que nos ha llevado hasta aquí. Me siento de corazón inmensamente agradecida a los tres y espero que podamos seguir trabajando juntos durante muchos años.

Continuando con lo profesional, quiero agradecer a todo el personal médico, de enfermería y técnico del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, mi Servicio, mi casa. Cabe destacar al equipo de educación diabetológica del Edificio Rondilla, personas sin las cuales este proyecto, así como nuestro trabajo diario con los pacientes con diabetes, sería imposible. También quiero agradecer especialmente a Esther, por su inestimable ayuda, confianza y apoyo durante mi formación; no podría haber tenido mejor tutora de residencia.

A mis amigos, gracias a los cuales he podido disfrutar del tiempo libre muchas veces tan escaso durante esta etapa, y que han seguido este proyecto casi en primera persona.

A mi novio Gonzalo, porque has sido y eres la persona que he necesitado en cada momento, superando juntos cada dificultad y celebrando cada éxito, haciéndome la vida más fácil, sacando lo mejor de mí y no dejando que me rinda nunca con las cosas que quiero.

Por supuesto, a mis padres, porque este éxito es también el vuestro. Muchas gracias por los valores que me habéis inculcado, por todo vuestro amor y dedicación y por haberme dado un hogar en el que ser tan feliz.

A mis hermanos, Lucía, Gonzalo y Cristina, muchas gracias por estar siempre ahí, no existen palabras que puedan describir lo afortunada que me siento de teneros.

Finalmente, gracias al conjunto de mi gran familia, especialmente a mi abuelo Manuel, al que este logro seguro le haría especial ilusión.

*Las certezas son caminos acabados.  
Las dudas son caminos que comienzan.*



# INDICE

1.	ABREVIATURAS .....	11
2.	RESUMEN.....	15
3.	INTRODUCCIÓN .....	23
4.	JUSTIFICACIÓN.....	43
5.	HIPÓTESIS.....	49
6.	OBJETIVOS .....	53
7.	RESULTADOS.....	57
7.1	ARTÍCULO 1: GLYCEMIA RISK INDEX ASSESSMENT IN A PEDIATRIC AND ADULT PATIENT COHORT WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS .....	57
7.2	ARTÍCULO 2: IMPACT OF GLUCOSE VARIABILITY ON THE ASSESSMENT OF THE GLYCEMIA RISK INDEX (GRI) AND CLASSIC GLYCEMIC METRICS.....	73
7.3	ARTÍCULO 3: QUALITY OF LIFE, DIABETES-RELATED STRESS AND TREATMENT SATISFACTION ARE CORRELATED WITH GLYCEMIA RISK INDEX (GRI), TIME IN RANGE AND HYPOGLYCEMIA/HYPERGLYCEMIA COMPONENTS IN TYPE 1 DIABETES .....	89
8.	CONCLUSIONES .....	113
9.	RENDIMIENTO CIENTÍFICO .....	117
10.	BIBLIOGRAFÍA.....	123



# 1. ABREVIATURAS

- **AGP:** *Ambulatory Glucose Profile* o Perfil de Ambulatorio de Glucosa
- **CHiper:** Componente de hiperglucemia
- **CHipo:** Componente de hipoglucemia
- **Clarke:** Test de Clarke
- **CV:** Coeficiente de Variación
- **DKQ2:** *Diabetes Knowledge Questionnaire 2* o cuestionario de conocimientos en diabetes 2
- **DM:** Diabetes Mellitus
- **DM1:** Diabetes Mellitus tipo 1
- **DM2:** Diabetes Mellitus tipo 2
- **DQoL:** *Diabetes Quality of Life Questionnaire* o cuestionario de calidad de vida para diabetes
- **DSS:** *Diabetes Distress Scale* o escala de distress relacionado con la diabetes
- **EVA:** Escala Visual Analógica
- **GMI:** Indicador de gestión de la glucosa
- **HbA1c:** Hemoglobina Glicosilada A1c
- **HCL:** *Híbrido Close Loop* o Híbrido de asa cerrada.
- **ISCI:** Infusión Subcutánea Continua de Insulina
- **MCG:** Monitorización Continua de Glucosa
- **rtMCG:** Monitorización Continua de Glucosa en tiempo real
- **isMCG:** Monitorización Continua de Glucosa de escaneo intermitente o Monitorización Flash de Glucosa
- **MDI:** Múltiples Dosis de Insulina
- **Pc:** Percentil
- **TAR:** Tiempo por encima de Rango
- **TBR:** Tiempo por debajo de Rango
- **TIR:** Tiempo en Rango



# *RESUMEN*



## 2. RESUMEN

**Tesis presentada por modalidad por compendio de publicaciones**

### *INTRODUCCIÓN*

Los sistemas de Monitorización Continua de Glucosa (MCG) son a día de hoy una herramienta imprescindible a la hora de evaluar el grado de control glucémico de los pacientes con diabetes. El Índice de Riesgo Glucémico (GRI) es un nuevo parámetro glucométrico que trata de sintetizar la ingente cantidad de información que proporcionan los sistemas de MCG, resumiendo en una sola cifra la calidad global del control glucémico de un determinado paciente. Está conformado por dos componentes: uno relacionado con el tiempo en hipoglucemia (componente de hipoglucemia) y el otro relacionado con el tiempo en hiperglucemia (componente de hiperglucemia). La suma de estos dos componentes de hipo e hiperglucemia, con una mayor ponderación de la hipoglucemia sobre la hiperglucemia y otorgando a su vez un mayor peso a los valores extremos (tanto muy bajos como muy elevados) de glucosa, permiten calcular el GRI.

Aun pareciendo razonable su utilización de modo generalizado y sistemático, su reciente aparición hace necesarios estudios que validen su empleo en práctica clínica habitual y en poblaciones específicas como pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) pediátricos o con sistemas de infusión continua subcutánea de insulina (ISCI), así como la evaluación de su relación con otros parámetros glucométricos o aspectos psicosociales de los pacientes con diabetes.

### *OBJETIVO*

Los objetivos del presente trabajo fueron, en primer lugar: evaluar la utilidad del GRI como nuevo parámetro de control glucémico en población pediátrica y adulta con DM1 en práctica clínica. A continuación, estudiar la relación entre el GRI, el Tiempo en Rango y otros parámetros glucométricos de la MCG en pacientes adultos y pediátricos con DM1 en práctica clínica, y evaluar cómo afecta la variabilidad glucémica a esta relación; y finalmente, evaluar la relación entre el GRI y sus componentes hipoglucemia e

hiperglucemia, con diferentes aspectos psicosociales en pacientes adultos con DM1 en práctica clínica.

### ***METODOLOGÍA***

Estudio retrospectivo de pacientes adultos y pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 y control estable (más de 1 año desde el diagnóstico de diabetes y más de 3 meses sin cambios en el tratamiento) en tratamiento intensivo con insulina (múltiples dosis de insulina o ISCI) y MCG de escaneo intermitente (Free Style Libre 2, Abbott Diabetes Care, Witney, UK), en seguimiento en los Servicios de Endocrinología y Nutrición y Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (Área Valladolid Este, Valladolid, España). Mediante el análisis de parámetros clínicos, metabólicos y glucométricos, se trató de obtener una profunda caracterización del GRI y sus componentes de Hiperglucemia e Hipoglucemia.

### ***RESULTADOS***

- Artículo 1: El GRI fue significativamente menor en los pacientes pediátricos ( $48,0 \pm 22,2$  frente a  $56,8 \pm 23,4$ ;  $p < 0,05$ ), asociado a una mayor componente de hipoglucemia ( $7,1 \pm 5,1$  frente a  $5,0 \pm 4,5$ ;  $p < 0,01$ ) y menor componente de hiperglucemia ( $16,8 \pm 9,8$  frente a  $26,5 \pm 15,1$ ;  $p < 0,01$ ) que en los adultos. Al analizar el tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina en comparación con las dosis múltiples de insulina, se observó una tendencia no significativa a un menor tiempo en rango en estos primeros ( $51,0 \pm 15,3$  vs  $55,0 \pm 25,4$ ;  $p = 0,162$ ), con mayores niveles de componente de hipoglucemia ( $6,5 \pm 4,1$  vs  $5,4 \pm 5,0$ ;  $p < 0,01$ ) y menor componente de hiperglucemia ( $19,6 \pm 10,6$  vs  $24,6 \pm 15,2$ ;  $p < 0,05$ ) en comparación con múltiples dosis de insulina.
- Artículo 2: Se observó una fuerte correlación negativa entre el GRI y el tiempo en rango ( $R = -0,917$ ;  $R^2 = 0,840$ ;  $p < 0,01$ ), mostrando diferencias al dividir a los pacientes con baja variabilidad glucémica (Coeficiente de variación (CV)  $< 36\%$ ) ( $R = -0,974$ ;  $R^2 = 0,948$ ;  $p < 0,001$ ) frente a aquellos con mayor inestabilidad (CV  $\geq 36\%$ ) ( $R = -0,885$ ;  $R^2 = 0,784$ ;  $p < 0,01$ ). La relación del GRI con sus dos componentes fue fuertemente positiva con el de hiperglucemia ( $R =$

- 0,801;  $R^2 = 0,641$ ;  $p < 0,01$ ) y moderadamente positiva con el componente de hipoglucemia ( $R = 0,398$ ;  $R^2 = 0,158$ ;  $p < 0,01$ ). Cuando se evaluó el GRI con el resto de las glucométricas clásicas, se observó una fuerte correlación positiva con la Hemoglobina glicosilada A1c ( $R = 0,617$ ;  $R^2 = 0,380$ ;  $p < 0,01$ ), la glucosa media ( $R = 0,677$ ;  $R^2 = 0,458$ ;  $p < 0,01$ ), la desviación estándar ( $R = 0,778$ ;  $R^2 = 0,605$ ;  $p < 0,01$ ), el tiempo por encima de 250 mg/dL ( $R = 0,801$ ;  $R^2 = 0,641$ ;  $p < 0,01$ ) y el tiempo por debajo de 54 mg/dL ( $R = 0,481$ ;  $R^2 = 0,231$ ;  $p < 0,01$ ).
- Artículo 3: Los pacientes con tiempo en rango superior al 70% y GRI inferior a 40 mostraron mejores puntuaciones en la escala visual analógica (EVA) ( $8,8 \pm 1,3$  frente a  $9,3 \pm 0,9$ ,  $p < 0,05$ ) y el test de Distress relacionado con la diabetes (DDS) ( $46,4 \pm 22,1$  frente a  $36,7 \pm 16,6$ ,  $p < 0,05$ ), sin mostrar diferencias entre grupos. El peor control metabólico definido por GRI se correlacionó con peores puntuaciones en EVA ( $R = -0,209$ ,  $p < 0,05$ ), cuestionario de calidad de vida relacionado con la diabetes (DQoL) ( $R = 0,205$ ,  $p < 0,05$ ), y DDS ( $R = 0,205$ ,  $p < 0,05$ ). No se observaron diferencias en la escala de conocimiento (DKQ2). El componente de hiperglucemia se correlacionó con peores puntuaciones en EVA ( $R = -0,231$ ,  $p < 0,05$ ), DQoL ( $R = 0,422$ ,  $p < 0,01$ ), y DDS ( $R = 0,341$ ,  $p < 0,01$ ) y menor grado de conocimiento por DKQ2 ( $R = -0,231$ ,  $p < 0,05$ ). Al analizar la DQoL como variable dependiente en una regresión lineal múltiple, sólo la edad ( $\beta = 0,747$ ;  $p < 0,001$ ) y el componente de hiperglucemia ( $\beta = 0,717$ ;  $p < 0,001$ ) mantuvieron significación estadística.

### **CONCLUSIONES**

El Índice de Riesgo Glucémico es un nuevo parámetro glucométrico que pretende resumir mediante una sola cifra y sus dos componentes (de hipo e hiperglucemia) la calidad global del control glucémico de un determinado paciente. Su utilidad reside en tratarse de un parámetro único, fácil de calcular, accionable, que permite ahorrar tiempo y esfuerzo a los profesionales y priorizar la atención de aquellos pacientes con peor control glucémico, así como orientar tratamientos específicos en función de los resultados de sus componentes: el componente de hipoglucemia y el componente de hiperglucemia.

Las principales conclusiones derivadas de los diferentes trabajos de investigación realizados han sido las siguientes:

1. El Índice de Riesgo Glucémico es un parámetro útil para evaluar el riesgo global de hipoglucemia e hiperglucemia en práctica clínica en pacientes adultos y pediátricos con diabetes mellitus tipo 1, independientemente del tipo de tratamiento utilizado.
2. A pesar de un mayor componente de hipoglucemia global, debido a una sólida reducción del componente de hiperglucemia, se objetivó un mejor control por Índice de Riesgo Glucémico y parámetros glucométricos clásicos en los pacientes pediátricos y en aquellos en tratamiento con infusión subcutánea de insulina, respecto a adultos y en tratamiento con múltiples dosis, respectivamente.
3. El Índice de Riesgo Glucémico se correlacionó significativamente con parámetros glucométricos clásicos relacionados tanto con la hipoglucemia como con la hiperglucemia, a diferencia del tiempo en rango, que solo se relacionó con métricas del ámbito de la hiperglucemia. Por tanto, el Índice de Riesgo Glucémico parece ser un mejor evaluador global de control glucémico que el tiempo en rango.
4. La variabilidad glucémica afectó significativamente a la correlación del Índice de Riesgo Glucémico con otros parámetros glucométricos.
5. Un mayor Índice de Riesgo Glucémico se correlacionó con una peor calidad de vida, mayor estrés relacionado con la diabetes y menor satisfacción con el tratamiento, sin diferencias en el grado de conocimientos o en la percepción de hipoglucemias, de forma análoga a los resultados del tiempo en rango.
6. Los parámetros que se relacionaron con un mayor deterioro de la calidad de vida, mayor estrés relacionado con la diabetes y menor satisfacción con el tratamiento fueron los componentes de hipo e hiperglucemia. Sin embargo, al realizar la regresión lineal múltiple, tan solo el componente de hiperglucemia mantuvo la significación estadística.





# *Introducción*



### 3. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una patología del metabolismo hidrocarbonado que afecta a 537 millones de personas en todo el mundo, con un incremento del 16% (74 millones) desde las estimaciones realizadas en 2019 (1). En España, la prevalencia alcanza el 14,8% (2021) y es la segunda tasa más alta de Europa. La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) supone aproximadamente 1 de cada 10 casos de diabetes en España, estimándose una prevalencia en la población general del 0,2% (unas 90.000 personas) (1–3). En niños y adolescentes, la DM1 es la forma más frecuente de diabetes, situándose su incidencia en 17,69 casos/100.000 habitantes-año en todo el mundo (4).

La fisiopatología de la DM1 se basa en una reacción autoinmunitaria que destruye las células beta pancreáticas (encargadas de la producción de insulina), derivando en una situación de insulinopenia con la necesidad de administrar esta hormona de por vida (2). Por ello, es imprescindible conocer los niveles de glucosa de un individuo como pilar fundamental para el seguimiento y el ajuste del tratamiento (5). Tradicionalmente, esta medición se ha llevado a cabo mediante la punción capilar digital, obteniéndose la medida de glucosa capilar en un momento determinado. Sin embargo, esta técnica es molesta para el paciente y aporta únicamente una visión aislada en el momento en el cual la realizamos, no admitiendo anticiparnos a los cambios en la glucosa en el tiempo.

Los sistemas de monitorización continua de glucosa (MCG) permiten la medición de la glucosa a nivel del tejido intersticial subcutáneo a lo largo de las 24 horas del día. Estos sistemas están compuestos de un sensor, un transmisor y un receptor, proporcionándonos información continua sobre los niveles de glucosa a nivel intersticial y sus cambios mediante flechas de tendencia y alarmas, lo que ha permitido a las personas con DM1 prescindir de las glucemias capilares salvo en algunos casos concretos (5).

El primer dispositivo de monitorización continua de glucosa intersticial comercializado data de 1999 (Medtronic CGMS System Gold Continuous Glucose Monitor®, Northridge, California, USA). La medición de la glucosa intersticial proporcionada por este dispositivo requería complementarse con un control capilar a la hora de tomar decisiones terapéuticas (calibración) y tenía un carácter ciego y retrospectivo. Desde entonces estos dispositivos han ido evolucionando y al mismo tiempo revolucionando el manejo de la DM1 tanto para los profesionales sanitarios como

para sus pacientes. Al contrario, los sistemas de infusión subcutánea continua de insulina o bombas de insulina (ISCI) han sufrido pocas modificaciones desde 1980, y su evolución ha sido a expensas de cómo ha ido mejorando la fiabilidad y la usabilidad de los sistemas de MCG y su integración con la terapia ISCI (5).

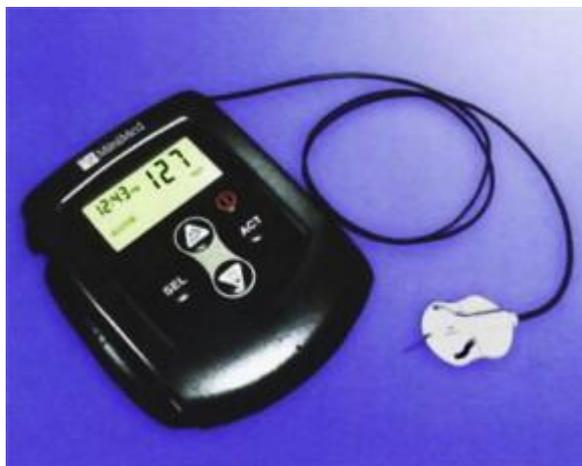


Figura 1. Primer sistema de Monitorización Continua de Glucosa comercializado en 1999. (Medtronic CGMS System Gold Continuous Glucose Monitor, Northridge, California, USA). Tomado de <https://www.medtronic.com/>

Inicialmente, hacer frente a la gran cantidad de datos que aportaba la MCG (cada 5 minutos aporta una glucemia intersticial y el paciente puede tomar una decisión sobre ella), parecía tener mayor sentido si se asociaba con un sistema ISCI, ya que son estos sistemas los que nos aportan la máxima flexibilidad y rapidez a la hora de realizar modificaciones en el tratamiento. Sin embargo, en 2017 se publica el estudio DIAMOND (6) que junto con el estudio GOLD (7) demuestran por primera vez que aquellos pacientes con múltiples dosis de insulina (MDI) son capaces de mejorar su Hemoglobina Glicosilada (HbA1c) al utilizar estos sistemas. Ambos estudios comparan un grupo de pacientes con diabetes que utiliza MCG con otro que emplea glucemias capilares, obteniéndose un descenso de 0,6% de HbA1c en el estudio DIAMOND y 0,5% en el estudio GOLD (6,7). En este momento, la HbA1c era el parámetro utilizado para evaluar la mejoría en el control glucémico. Además, en el estudio GOLD se observa cómo al retirar el sistema de MCG la HbA1c vuelve a su valor de partida, por tanto, al dejar de utilizar estos sistemas la mejoría en el control glucémico desaparece (7).

En el estudio HypoDE (8), se incluyeron pacientes adultos con DM1 y test de Clarke por encima de 4 puntos, enfocándose en aquellos pacientes con hipoglucemias

desapercibidas o graves. Se objetivó entonces que la utilización de estos sistemas de MCG conseguía reducciones de los eventos en hipoglucemia (no existe en ese momento el término de tiempo por debajo de rango) con una Hazard Ratio de 0,28, manteniendo un tiempo en rango (TIR) (tiempo entre 70-180 mg/dL) estable con una disminución de la variabilidad glucémica. Esto demostraba que aquellos pacientes con DM1 en tratamiento con MDI que iniciaban MCG conseguían disminuir las hipoglucemias sin empeorar el control glucémico global en términos de HbA1c o TIR.

Hasta este momento, los sistemas de MCG comercializados hasta la fecha funcionaban a tiempo real (rtMCG), es decir, medían la glucosa continuamente, y el paciente podía ver sus valores de glucosa sin precisar escanear periódicamente el sensor. En 2014 se comercializa el sistema de monitorización flash de glucosa Free Style Libre® (Abbott Diabetes Care, Witney, UK), que realiza una medición continua de glucosa pero sólo muestra los datos cuando se acerca el receptor al sensor, generando una lectura voluntaria e intermitente, que debe realizarse como mínimo cada 8 horas para evitar la pérdida de datos (Figura 2). Este sistema se denomina Monitorización Flash de Glucosa o Monitorización Continua de Glucosa de escaneo intermitente (isMCG). Desde la salida al mercado de este sistema, su utilización comenzó a ser disruptiva, debido a su bajo precio y a la sencillez para su utilización, suponiendo una “democratización” de este tipo de dispositivos que hasta entonces se habían quedado reservados a un pequeño grupo de pacientes por el coste y la dificultad de uso.



Figura 2. Primer sistema de Monitorización Flash de Glucosa, comercializado en 2014. Free Style Libre® (Abbott Diabetes Care, Witney, UK). Tomado de <https://www.abbott.com/>

El estudio IMPACT (9) es el ensayo clínico aleatorizado de isMCG frente a determinación de glucemias capilares en pacientes con DM1 en tratamiento con MDI o ISCI. En este estudio no se pretendía demostrar una mejoría de HbA1c (ya que las de partida eran muy bajas), sino demostrar que existía una disminución del tiempo por debajo de rango (TBR), objetivo que se consiguió en el ensayo clínico tanto en pacientes en tratamiento con ISCI como con MDI, registrándose disminuciones de TBR del 6-7% (1,24 horas diarias menos en hipoglucemia). Además, la mejora obtenida, se consiguió desde el momento inicial de utilización de estos sistemas.

Recientemente se publica en Reino Unido el estudio FLASH-UK (10), un estudio comparativo entre isMCG y glucemias capilares en 156 pacientes con DM1 en tratamiento con MDI o ISCI, que utilizan el sistema de isMCG Free Style Libre 2® (Abbott Diabetes Care, Witney, UK) (es el único ensayo con este sistema). En este trabajo se demuestra una disminución de HbA1c en torno a 0,5%, una mejora del TIR del 9% y una reducción del 3% del TBR en pacientes usuarios de este sistema, frente a aquellos sin MCG. En este estudio las alarmas (que no existían en versiones anteriores de isMCG) eran opcionales a criterio del investigador y del paciente.

Otro estudio de gran importancia en el uso de monitorización continua de glucosa en DM1, en concreto en pacientes embarazadas, es el estudio CONCEPTT (11). En este estudio se utiliza la rtMCG en pacientes con DM pregestacional, demostrando beneficio no solo en términos metabólicos con un mayor TIR y menor tiempo por encima de rango (TAR) sin aumentar el TBR, sino que además se observan logros a nivel materno-fetal, con una disminución del riesgo de macrosomía e hipoglucemias neonatales tras el parto. De hecho, la rtMCG asociada o no a ISCI es desde entonces considerada el tratamiento de elección en aquellas mujeres con DM1 y deseo gestacional.

En los últimos años, la utilización generalizada de MCG en pacientes con DM1, ha permitido generar nueva evidencia científica, extendiéndose esta evidencia no sólo para pacientes con DM1 sino también con DM2. El primer estudio aleatorizado con DM2 y MDI fue publicado en 2017 (12). En este trabajo se utilizó un sistema de rtMCG en pacientes con HbA1c de partida entre 7,5-10%, objetivándose una mejoría de 0,3% en HbA1c y una mejoría del TIR de 5,5%. Por tanto, la MCG también parece mejorar el control glucémico en pacientes con DM2 (tradicionalmente pacientes con menor formación, con menor autoajuste de dosis y que además utilizan fármacos antidiabéticos).

El estudio MOBILE (13) en 2021, incluyó a pacientes con DM2 y tratamiento únicamente con insulina basal, en seguimiento en Atención Primaria, que comenzaban a utilizar un sistema de rtMCG. Los pacientes consiguen una mejoría de HbA1c de 0,4% y un aumento del TIR del 15% incluso sin pautas complejas de insulino terapia. Un seguimiento de estos pacientes a los 8 meses de inicio de la rtMCG (14) objetivó que tras retirar a estos pacientes el sistema de MCG, descendía el TIR pero sin alcanzar los niveles iniciales, es decir, que en estos pacientes con DM2 el uso de MCG podría generar un cierto “efecto memoria”, a diferencia de lo que sucede en los pacientes con DM1.

Estos datos nos llevan a plantearnos cuál es el mecanismo por el cual son efectivos estos sistemas. En un estudio publicado en 2023 (15) se postula que estos sistemas parecen funcionar en DM2 como un reloj de actividad, permitiendo a los pacientes tener una idea más tangible de sus niveles de glucosa e interactuar con ellos, al llevar a cabo acciones como ingestas, ejercicio o administración de insulina. El hecho de ver cómo mejoran los niveles de glucosa al realizar correctamente pautas de tratamiento podría permitir a los pacientes mantener formas de vida más saludables una vez no disponen de estos sistemas, pudiendo tener interés su uso de forma discontinua en algunas situaciones.

También existen estudios de pacientes con DM2 en tratamiento con sistemas de isMCG. En el estudio REPLACE (16), se incluyeron pacientes con DM2 y tratamiento con MDI o bomba de insulina (cuyo uso en España en DM2 es minoritario), con HbA1c 7,5-12%, con 6 meses de seguimiento de utilización del dispositivo Free Style Libre 1®, efectuándose la comparativa con la realización de glucemias capilares. Como resultados, no se identificaron diferencias significativas entre valores de HbA1c pero sí disminuciones de TBR (en ambos niveles 1 y 2 de hipoglucemia) a pesar de que se realizó con la primera versión de isMCG, que no contaba con alarmas.

Por toda la evidencia mostrada anteriormente, queda justificado que los sistemas de MCG se están convirtiendo en una herramienta casi imprescindible a día de hoy para los clínicos a la hora de evaluar la calidad del control glucémico (17). El control glucémico engloba tanto el riesgo de hipoglucemia aguda como de hiperglucemia crónica, que a su vez se relaciona con complicaciones a largo plazo (18). Para sintetizar la gran cantidad de datos que nos aporta la MCG, un informe ampliamente utilizado y recomendado en los estándares médicos de la Asociación Americana de Diabetes es el Perfil de Glucosa Ambulatorio (AGP) (19,20), en el que se obtienen siete métricas que fueron refrendadas

en el Consenso de Tiempo en Rango elaborado por Battelino et al. en 2019 (21) (Figura 3). Estos parámetros son los siguientes:

Porcentajes de tiempo en:

- Hipoglucemia con nivel muy bajo de glucosa inferior a 54 mg/dL (TBR <54) (hipoglucemia de nivel 2).
- Hipoglucemia con nivel bajo de glucosa entre 54-70 mg/dL (TBR 54-70) (hipoglucemia de nivel 1).
- Rango objetivo entre 70-180 mg/dL (TIR).
- Hiperglucemia con nivel alto de glucosa entre 180-250 mg/dL (TAR 180-250) (hiperglucemia de nivel 1).
- Hiperglucemia con nivel muy alto de glucosa superior a 250 mg/dL (TAR >250) (hiperglucemia de nivel 2).
- Glucosa media e indicador de gestión de la glucosa (GMI).
- Coeficiente de variación (CV) (desviación estándar /glucosa media).

Estas variables presentan una alta interdependencia entre sí lo que provoca que, al tratar de mejorar una de ellas, el resto de medidas puedan mejorar o empeorar, dificultando la optimización de los tratamientos para alcanzar un adecuado control glucémico. Además, para interpretar un perfil de MCG se deben procesar simultáneamente estas siete métricas junto con un perfil de glucosa de 14 días, lo que supone una importante carga de trabajo para los profesionales dedicados a la atención de los pacientes con diabetes. Es por tanto necesaria la obtención de nuevos parámetros que permitan sintetizar los datos ya existentes de forma rápida y simple.

Los estándares de la Asociación Americana de Diabetes establecen que el TIR medido por MCG puede utilizarse para evaluar el control glucémico (19), y siendo muchos los profesionales que utilizan esta única cifra como guía de la calidad de control glucémico de un paciente. Sin embargo, el uso del TIR en este contexto ha sido criticado por no ser adecuadamente sensible a la hipoglucemia, lo que hace que por sí solo no sea considerado una métrica adecuada. Como alternativa al TIR, han sido propuestas otras mediciones, entre ellas: *Blood Glucose Risk Index* (BGRI), *Glycemic Risk Assessment Diabetes Equation* (GRADE), *Index of Glycemic Control* (IGC) o el *J-Index* (J). Sin embargo, en 2018 Rodbard (22) trató de analizar la relación entre estas mediciones y parámetros de hipo e hiperglucemia, concluyendo que aquellas métricas más fácilmente

comprensibles como el porcentaje de TIR, TBR o TAR presentaban una alta interrelación y parecían ser más informativas que estos nuevos "índices de riesgo". Ello era debido a que los nuevos parámetros no reflejaban de forma adecuada los dos problemas del paciente con diabetes (la hipo y la hiperglucemia), no valoraban de forma más importante aquellos valores más extremos (TAR>250 o TBR<54), o bien su cálculo o su interpretación eran demasiado complejos.

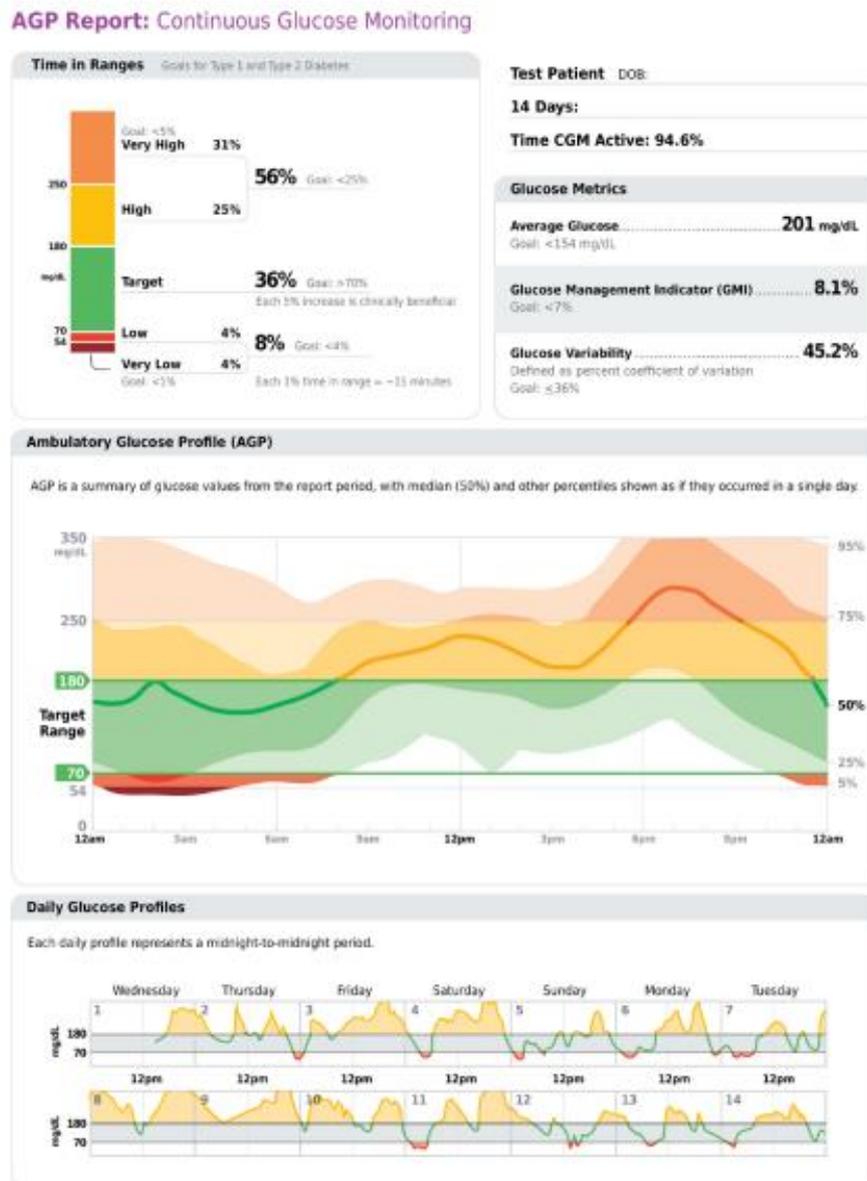


Figura 3. Informe de Perfil de Glucosa Ambulatorio (AGP) (20). Tomado de <https://ca.provider.dexcom.com/data-analysis-dexcom>

El desarrollo del *Glycemia Risk Index* o Índice de Riesgo Glucémico (GRI) en 2022 (23) trata de resolver los inconvenientes de sus métricas predecesoras. Este nuevo parámetro pretende resumir en una sola cifra la calidad global del control glucémico de un determinado paciente. El GRI surge del análisis de las diferentes puntuaciones otorgadas por 330 expertos internacionales en DM1 a los datos de MCG de 225 pacientes con diabetes tratados con insulina.

El análisis demostró que las puntuaciones de los expertos dependían principalmente de dos componentes: uno relacionado con el tiempo en hipoglucemia (que fue denominado componente de hipoglucemia, (CHipo) y el otro relacionado con el tiempo en hiperglucemia (componente de hiperglucemia, (CHiper), con una mayor ponderación de la hipoglucemia sobre la hiperglucemia otorgando a su vez un mayor peso a los valores extremos (tanto muy bajos como muy elevados) de glucosa. La suma de estos dos componentes de hipo e hiperglucemia ponderados por unos coeficientes permiten calcular el GRI, que presenta una alta correlación ( $r = 0,95$ ) con las puntuaciones otorgadas por los expertos a los perfiles glucémicos en el estudio original (23) (Figura 4). El resultado es un percentil (Pc), que va desde 0 hasta 100, siendo cero el mejor y 100 el peor control glucémico posible, ya que cuanto menor es el valor del GRI, más bajos son los distintos tiempos en hipo e hiperglucemia, y por tanto mejor controlado estará un individuo determinado.

$$\text{GRI} = 3,0 \times [\text{TBR} < 54 + (0,8 \times \text{TBR } 54-70)] + 1,6 \times [\text{TAR} > 250 + (0,5 \times \text{TAR } 180-250)]$$

Figura 4. Fórmula para el cálculo del Índice de Riesgo Glucémico (23)

Además, el GRI puede clasificarse y representarse gráficamente mediante el *GRI grid* (Figura 5), un gráfico que representa el componente de hipoglucemia en el eje horizontal (X) y el de hiperglucemia en el eje vertical (Y), quedando dividido por percentiles en cinco zonas desde el mejor (Pc: 0-20) al peor (Pc: 80-100) control glucémico. Todo ello permite identificar de forma rápida y simple los puntos clave para mejorar y controlar los efectos sobre la calidad glucémica para los profesionales y sus pacientes.

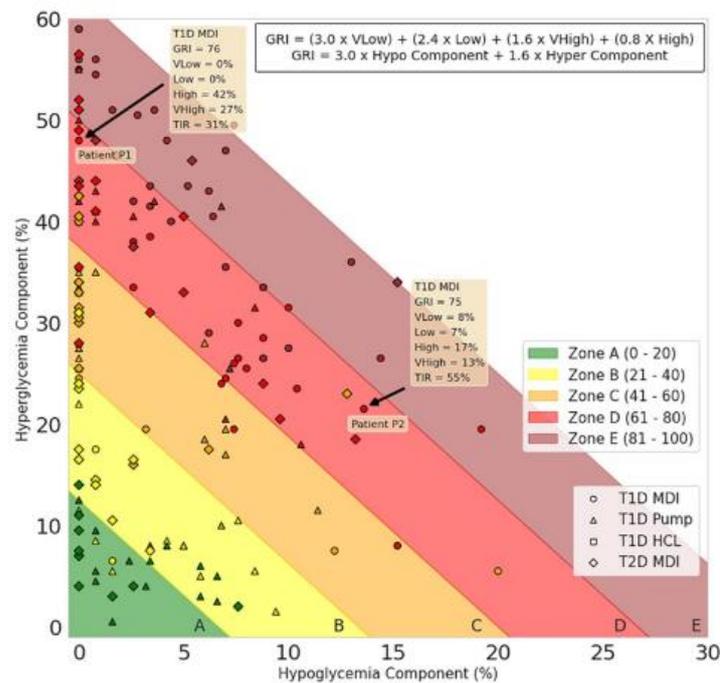


Figura 5. *GRI grid*. Representación gráfica del GRI con sus dos componentes (hipo e hiperglucemia) dividida por bandas de colores según el percentil desde 0 a 100.

Tomado de: Klonoff DC, *J Diabetes Sci Technol*. 2022 (23)

A pesar de su reciente aparición en 2022, este nuevo parámetro cuenta con un gran apoyo a nivel internacional, y ya son más de una veintena los artículos indexados que han incorporado esta métrica en sus estudios. El primero en incorporar GRI fue un artículo del grupo francés de Benhamou et al. (24), en el cual se realiza un análisis de tres ensayos clínicos aleatorizados con el inicio del sistema HCL Diabeloop Generation 1® (Grenoble, France). En este estudio se objetiva una mejoría del control glucémico tras el inicio de sistema de un 5,1% en el TIR frente a un 13,2% de GRI. La razón por la cual se explica esta diferencia, según los autores, viene derivada de la fórmula del GRI, que tiene en cuenta el tiempo pasado tanto en hipoglucemia como en hiperglucemia, ponderando de forma más importante la hipoglucemia y los valores extremos. El TIR, por el contrario, trata a todos los tiempos fuera del rango objetivo como igualmente significativos. Además, en la población del estudio, que realiza la transición a un sistema híbrido de asa cerrada, existía el objetivo de minimizar la hipoglucemia, por lo que el GRI podría ser una herramienta más sensible para evaluar la mejoría en el control glucémico en estos pacientes.

El siguiente trabajo publicado fue el estudio de Shah et al. (25) que tiene como objetivo evaluar el periodo de tiempo de MCG más adecuado para el cálculo del GRI que

permita valorar el cambio en la calidad de la glucemia con una intervención, concluyendo que el periodo óptimo sería de 14 días, aunque incluso periodos más cortos (de 7 días) podrían ser suficientes para su estimación.

Poco después se publica el primer artículo del presente trabajo para optar al Grado de Doctor (ARTÍCULO 1), siendo en aquel momento el primer estudio en evaluar GRI en práctica clínica real en población pediátrica y adulta tratada con MDI o ISCI y con isCGM, ya que tanto el artículo original en el que Klonoff et al. describía el GRI (23) como el de Benhamou et al. (24) utilizaban datos recogidos de algunos ensayos clínicos en adultos con los sistemas de MCG Dexcom G4 y G6® (Dexcom Inc San Diego, California, EE.UU.). El objetivo de este artículo fue evaluar al GRI como una nueva métrica de control glucémico en pacientes adultos y pediátricos con DM1 en práctica clínica real. Para ello, se llevó a cabo un estudio transversal de 202 pacientes (137 adultos y 65 pediátricos) en tratamiento con MDI o ISCI (25,2% de los pacientes con esta última) e isMCG. Como resultados del estudio, se objetivó un mejor control glucémico por parámetros clásicos y GRI en el grupo de pacientes pediátricos y de ISCI frente a adultos y MDI, respectivamente, a pesar de un mayor tiempo en hipoglucemia en estos primeros. Se concluye por tanto que el GRI es una herramienta útil para evaluar el riesgo global de hipo e hiperglucemia en pacientes adultos y pediátricos con DM1 independientemente del tipo de tratamiento. El estudio completo al igual que los Artículos 2 y 3 se expondrán más adelante.

Tras este trabajo, han sido varias las publicaciones que han validado la utilización de este nuevo parámetro en población pediátrica (26–28). El grupo turco de Eviz et al. (26) evaluó los cambios en el GRI y otros índices en 45 pacientes pediátricos tras 6 meses del inicio de un sistema HCL. En este estudio la puntuación media del GRI disminuyó significativamente de  $35,66 \pm 17,46$  al inicio del estudio a  $22,83 \pm 9,08$  a los 6 meses ( $p < 0,01$ ), por lo que se postula que su incorporación a otros parámetros como el TIR puede ayudar a una evaluación más exhaustiva del perfil glucémico. El grupo checo de Santova et al. (27) analizó los datos de 512 usuarios de distintos sistemas HCL (Medtronic MiniMed 780G® (Medtronic, Northridge, California, EEUU), Tandem t: slim X2® (Tandem, San Diego, EEUU) o sistema AndroidAPS "do it yourself") durante más de 12 meses evaluando distintos parámetros de control glucémico. Este estudio mostró que los pacientes con MiniMed 780G® presentaban menores tasas de hipoglucemia y un GRI significativamente más bajo que los usuarios de los otros dos sistemas. Esto se explicaría,

según los autores, por los ajustes y algoritmos utilizados por los distintos sistemas, puesto que la configuración de MiniMed 780G®, que solo permite a los usuarios configurar la relación insulina/carbohidratos, la glucemia objetivo y la duración de la insulina, reduciría el potencial de sobredosis de insulina cuando la hiperglucemia es corregida por el usuario. Los autores concluyen que estos datos podrían ayudar a individualizar el uso de cada uno de los sistemas. El grupo italiano de Castorani (28) evaluó el efecto a largo plazo del inicio de tecnología de forma temprana en 54 niños menores de 4 años con DM1. Los 24 sujetos que iniciaron ISCI de forma precoz mostraron a los 9 años del seguimiento mejores valores de HbA1c, TIR y GRI, lo que apoya el uso de tecnología desde el inicio de la DM1.

El GRI también ha sido relacionado con complicaciones crónicas de la diabetes por distintos autores (29–33). Un estudio (29) de cohortes de 1204 pacientes con DM2 seguidos durante una media de 8,4 años en los que se llevó a cabo el cálculo del GRI a partir de los datos de MCG, mostró relación entre el riesgo de retinopatía diabética y un GRI más elevado, con un incremento de riesgo del 20% (*Hazard ratio* 1,2) por cada aumento de Pc de GRI. Otros dos estudios (30,31), (uno de ellos con 866 pacientes con DM2 y el otro con 284 pacientes con DM2 y otros tipos de diabetes) mostraron una asociación fuerte entre el GRI e indicadores de nefropatía diabética como la albuminuria (especialmente macro albuminuria) o el cociente albúmina/creatinina. Otro trabajo relacionó una mayor rigidez arterial medida como velocidad de la onda de pulso braquial-tobillo con niveles significativamente más altos de GRI y CHiper en 342 pacientes adultos con DM2 (32) Incluso otro estudio (33) trató de relacionar al GRI con dominios cognitivos específicos en pacientes con DM2 mediante el uso de escalas neuropsicológicas, sin encontrar relación entre los resultados de los test y métricas como GRI o TIR, aunque sí se observó una relación entre un elevado TBR<45 y TAR>250 con peores funciones cognitivas (memoria, habilidad visoespacial y función ejecutiva).

Otro estudio de un grupo estadounidense encabezado por Hoogendoorn (34) examinó el porcentaje de variación en las puntuaciones GRI que se explica por variables sociodemográficas y clínicas en 159 pacientes adultos con DM1. Este trabajo mostró distintos valores de glucosa media, CV, TIR y porcentajes de tiempo por encima y debajo de rango en las cinco zonas de Pc del GRI. Los autores establecieron que múltiples factores como el nivel educativo, la raza/etnia, la edad o el seguro de salud podrían explicar hasta el 62,2% de la varianza en las puntuaciones del GRI, y concluyen que las

zonas de GRI ayudan a identificar a aquellos sujetos que precisen de una atención clínica más temprana.

En cuanto a la relación del GRI con otros parámetros glucométricos, el grupo italiano de Piona et al. (35) elaboró un estudio multicéntrico con 1067 niños y adolescentes con cuatro tipos distintos de tratamiento: isCGM y MDI, rtMCG y MDI, rtMCG e ISCI y sistema HCL. Concluyeron que el GRI presentaba una correlación positiva con la glucosa media, desviación estándar, CV y HbA1c, y que el grupo con el valor más bajo de GRI fue el de sistema HCL (30,8) (mejor control), frente al grupo de isCGM y MDI con el valor de GRI más elevado (68,4). El grupo surcoreano de Kim et al. (36) trató de comparar GRI y TIR, analizando 524 trazados de MCG de 90 días de 194 pacientes adultos con DM1 y 2 tratados con insulina. Como resultados del estudio, observaron que el GRI se encontraba fuertemente correlacionado no sólo con el TIR ( $R = -0,974$ ), sino también con el coeficiente de variación ( $R = 0,683$ ). Para identificar si el GRI difería en función del % de tiempo en hipoglucemia incluso con un TIR similar, los trazados de CGM se agruparon según el TIR (50% a <60%, 60% a <70%, 70% a <80% y  $\geq 80\%$ ). En cada grupo de TIR, el GRI aumentaba a medida que se incrementaba el TBR de forma significativa. Observaron también como, a medida que mejoraba el TBR el GRI mejoraba significativamente ( $P = 0,003$ ), mientras que el TIR no lo hacía ( $P = 0,704$ ). En el rango de la hiperglucemia, observaron que tanto TIR como GRI mejoraban a medida que mejoraba el TAR ( $P < 0,001$  para ambos). Por tanto, concluyen que el GRI refleja la hipoglucemia mejor que el TIR y que se trata de una herramienta útil para evaluar la calidad del control glucémico en práctica clínica.

De forma simultánea a este último trabajo, se publica el segundo artículo del presente trabajo para optar al Grado de Doctor (ARTÍCULO 2), en el que se evalúa el efecto de la variabilidad glucémica medida como CV en la relación entre el GRI y otros parámetros, especialmente con el TIR. Para ello se realizó un estudio transversal con la misma cohorte que el Artículo 1 (202 pacientes adultos y pediátricos), observándose una fuerte correlación negativa entre el GRI y el TIR ( $R = -0,917$ ), mostrando diferencias al dividir a los pacientes con baja variabilidad glucémica ( $CV < 36\%$ ) ( $R = -0,974$ ) en comparación con aquellos con mayor variabilidad ( $CV \geq 36\%$ ) ( $R = -0,885$ ). Además, el GRI se correlacionó de forma positiva fuerte con la HbA1c, glucosa media, desviación estándar de la glucosa, TAR > 250 y TBR < 54, y en general se correlacionó con de forma significativa con todas las métricas analizadas, a diferencia del TIR, que no obtuvo

correlaciones significativas con métricas relacionadas con la hipoglucemia como CHipo o TBR 54-70. Estos datos son consistentes con el artículo original del GRI (23), donde se objetivaban correlaciones significativas entre GRI y el resto de variables en pacientes procedentes de ensayos clínicos con rtMCG, así como también con lo publicado previamente acerca de la influencia de la variabilidad glucémica sobre parámetros como el TIR y la HbA1c (37,38). Por tanto, este fue el primer estudio en demostrar la influencia de la variabilidad glucémica en la relación del GRI con otros parámetros glucométricos, así como demostrar, en línea con lo publicado previamente, correlaciones significativas entre el GRI y resto de glucométricas en población pediátrica y adulta con DM1 e isMCG en práctica clínica real.

Respecto a la relación del GRI con parámetros de calidad de vida, únicamente un trabajo del grupo italiano de Marigliano (39) evaluó en una cohorte de 210 pacientes pediátricos con DM1 la satisfacción con la MCG mediante el empleo de un cuestionario de satisfacción con la misma (CGM-SAT). Este estudio transversal muestra que la satisfacción con la MCG se relacionaba de forma significativa con el TIR y negativamente con el GRI.

Sin embargo, el primer trabajo en abordar de forma exhaustiva la relación del GRI con la calidad de vida de los pacientes con diabetes fue el tercer artículo del presente trabajo para optar al Grado de Doctor (ARTÍCULO 3). En este trabajo se evaluó la relación entre el GRI y sus componentes (CHipo y CHiper) con aspectos de la esfera psicosocial a través de cuestionarios de calidad de vida (*Diabetes Quality of Life Questionnaire* (DQoL), estrés relacionado con la DM (*Diabetes Distress Scale* (DDS), percepción de hipoglucemias (Test de Clarke), satisfacción con el tratamiento (Escala Visual Analógica (EVA) y grado de conocimientos (*Diabetes Knowledge Questionnaire* 2 (DKQ2) en una cohorte de 92 pacientes adultos con DM1, en tratamiento con isMCG y MDI o ISCI (21,7%). En este estudio se objetivó que aquellos pacientes con un TIR >70% y GRI <40 mostraron una mejor puntuación en EVA y DDS, sin diferencias entre ambas métricas, así como una correlación entre peores puntuaciones de GRI (>40) y TIR (<70%) y una menor calidad de vida, mayor estrés relacionado con la diabetes y menor satisfacción con el tratamiento, sin diferencias en el grado de conocimientos. El peor control metabólico definido por GRI se correlacionó de forma significativa con peores puntuaciones en EVA ( $R=-0,209$ ), DQoL ( $R= 0,205$ ) y DDS ( $R= 0,205$ ). No se observaron diferencias en la escala de conocimiento. El parámetro que se relacionó con

un mayor deterioro en la calidad de vida, estrés relacionado con la DM y menor satisfacción con el tratamiento fue el CHiper, siendo por tanto una métrica a tener en cuenta de cara al futuro para evaluar calidad de vida en estos pacientes.

Otros estudios han analizado el GRI como nuevo parámetro de evaluación en pacientes que inician sistemas HCL. En este trabajo de Lee et al. (40) se realizó un análisis post hoc para evaluar la sensibilidad del GRI en la evaluación de la calidad glucémica en 61 adultos con diabetes tipo 1 aleatorizados a 26 semanas de inicio de HCL vs 59 pacientes en modo manual. En este estudio se objetivó una mejoría del GRI con HCL frente al modo manual (33,5 [11,7] frente a 56,1 [14,4], respectivamente), con un incremento en el GRI superior al TIR (+22,6 vs. +14,8) así como una correlación significativamente del GRI con todas las métricas de hipo e hiperglucemia (de forma análoga a nuestro trabajo), sugiriéndose que el GRI puede ser una variable primaria apropiada para los ensayos de sistemas HCL. También se han demostrado buenos resultados a la hora de utilizar el GRI como parámetro para evaluar el control glucémico en pacientes con sistemas HCL que presentan hipoglucemias asintomáticas (41) y en niños y adolescentes (24,42).

También se ha evaluado qué sistema consigue el mejor control glucémico en pacientes con DM1 durante el periodo de Ramadan (43). En este estudio se incluyeron pacientes con DM1 en tratamiento con: MDI y MCG, ISCI y MCG o HCL durante periodos de ayuno prolongados, evaluando diferentes parámetros de control glucémico. En este estudio se objetivó que aquellos pacientes con HCL obtenían valores significativamente superiores de TIR e inferiores de GRI, TBR y TAR en comparación con los usuarios de bombas convencionales y MDI (ambos  $P < 0,05$ ).

En el ámbito de la actividad física en DM1, ha sido publicado recientemente un estudio (44) que evaluó los efectos del ejercicio sobre las métricas de MCG y el GRI en 408 pacientes adultos. Se objetivó que el GRI en los días de ejercicio frente a los días sedentarios fue significativamente mejor (29,9 [24,0] frente a 34,0 [26,1], respectivamente), a pesar de un aumento del TBR (diferencia de medias relativas 1,17 [1,12, 1,22],  $p < 0,001$ ), debido a una sólida reducción del TAR (diferencia de medias relativas 0,84 [0,79, 0,88],  $p < 0,001$ ).

Un trabajo de Zong et al. (45) estudia al GRI en un ámbito tan en auge en estos últimos años como es la fase de remisión de la DM1. El objetivo de este trabajo fue definir

el estado de remisión utilizando el GRI y otras métricas de MCG. Se estudiaron 140 pacientes con DM1, que se clasificaron en 4 grupos: nuevo inicio, en remisión, post-remisión y no remisión, y se denominó no-remitentes a todos los grupos de pacientes salvo aquellos en remisión. Como resultados del estudio, se observó que aquellos pacientes en remisión presentaban un mejor control de glucosa medido como un mayor TIR y un menor GRI respecto a los no remitentes. Además, el GRI se correlacionó fuertemente con el HbA1c ( $r= 0,62$ ;  $p<0,001$ ) y fue suficiente para distinguir a los pacientes en remisión de los no remitentes. Por tanto, concluyen que el GRI añadido a las métricas de CGM ayuda a aumentar nuestro conocimiento sobre los distintos patrones de fluctuación glucémica de la DM1, pudiendo ser útil para proporcionar estrategias de control y gestión específicamente adaptadas a cada individuo.

En resumen, a pesar de su reciente aparición, el GRI ha suscitado un gran interés en la comunidad científica dedicada a la atención de los pacientes con diabetes, con una importante cantidad de evidencia generada en torno a la utilización de este parámetro en distintos subgrupos poblacionales (pediatría, adultos, ISCI o DM2), su asociación con complicaciones crónicas como la retinopatía o nefropatía diabéticas, su relación con otros parámetros como el TIR o la variabilidad glucémica, la calidad de vida, o la remisión de la diabetes. Su utilidad reside en tratarse de un parámetro único, fácil de calcular, accionable, que permite ahorrar tiempo y esfuerzo a los profesionales, especialmente a aquellos con menor experiencia para interpretar los datos de la MCG, y priorizar la atención de aquellos pacientes con peor control glucémico, así como orientar tratamientos específicos en función de los resultados de sus componentes CHipo y CHiper.

Sin embargo, aún quedan algunas cuestiones por resolver a día de hoy, como son: encontrar valores estandarizados de GRI para distintos subgrupos poblacionales como DM1 o DM2, que puedan ser tomados como referencia por los profesionales al igual que con el TIR y el resto de métricas de CGM en la búsqueda de un adecuado control glucémico. Por otra parte, es necesaria su incorporación de forma sistemática al informe AGP, que permita la generalización de su uso de forma más rápida, así como la de sus componentes de hipo e hiperglucemia y su representación gráfica. También es necesario su estudio en nuevos conjuntos de pacientes como el de las mujeres con diabetes gestacional o pregestacional, o en pacientes frágiles/de edad avanzada, que validen este parámetro en nuevos grupos poblacionales específicos.

Indudablemente, los artículos comprendidos en el presente trabajo para optar al Grado de Doctor han contribuido de forma significativa al conocimiento sobre este nuevo parámetro, aportando en un primer momento evidencia sobre su utilización en práctica clínica, en población tanto adulta como pediátrica con DM1, isCGM, MDI e ISCI. Posteriormente, evidenciando la estrecha relación del GRI con el resto de parámetros glucométricos y la influencia de la variabilidad glucémica en este vínculo, y de forma última, poniendo de manifiesto la relación entre el GRI y especialmente el componente de hiperglucemia con parámetros de la esfera psicosocial y la calidad de vida de los pacientes con DM1, todo ello posicionándonos a día de hoy como uno de los grupos científicos con más conocimiento y evidencia generada en torno a este parámetro tan prometedor.





# *Justificación*



## 4. JUSTIFICACIÓN

La aparición de la MCG en 1999 y la posterior generalización en su uso a partir de 2014 ha supuesto un cambio de paradigma en el manejo de los pacientes con diabetes. Su utilización ha facilitado la valoración del perfil glucémico mediante nuevas variables glucométricas que van más allá que parámetros clásicos como la HbA1c. Además, el uso de la MCG en pacientes con diabetes se ha relacionado en diversos estudios con la mejora del control metabólico y de la calidad de vida y la reducción de complicaciones a largo plazo.

Aunque la HbA1c es el parámetro con mayor evidencia para predecir complicaciones crónicas hasta la fecha, es insuficiente para evaluar de forma óptima el grado de control glucémico de un individuo determinado, debido a su falta de precisión en situaciones clínicas comunes como hemoglobinopatías, anemia, uremia o embarazo, entre otras, una vida media de alrededor de 3 meses que no permite objetivar cambios a corto plazo, la débil relación con la glucosa media a nivel individual, así como la baja sensibilidad a eventos de hipoglucemia.

La MCG ofrece una alternativa interesante, al permitir una valoración integral de los niveles de glucemia intersticial de forma continua. Sin embargo, su interpretación no está exenta de dificultades a la hora de evaluar el control glucémico y aconsejar aquellos cambios que faciliten un mejor control metabólico para los pacientes con diabetes. A pesar de que el Consenso de Tiempo en Rango simplificó el número de variables necesarias para la interpretación de la AGP a 7 (TIR, TBR, TAR, CV, Glucemia media, CV), la realidad es que estas variables son altamente dependientes entre sí y su interpretación por parte del clínico debe realizarse de manera simultánea al análisis de los patrones glucémicos diarios. Esta interdependencia complica el análisis global de la evolución del control metabólico dada la dificultad de mejorar las diferentes variables glucométricas de manera simultánea.

Por todo ello, la valoración del TIR como medida única de control metabólico es una de las que cuenta con más apoyos en la actualidad. No obstante, el TIR por sí solo presenta algunas limitaciones: su utilización de manera aislada no presenta suficiente sensibilidad en el rango de la hipoglucemia ni en valores extremos de glucemia y solo permite una interpretación de la centralidad del control glucémico independiente de la variabilidad

glucémica. A pesar de que han existido otros intentos de utilización de nuevas glucométricas, estas no suelen permitir una adecuada interpretación simultánea de los 2 componentes esenciales del tiempo fuera de rango, lo hacen de manera no ponderada o no permiten su identificación con un valor numérico concreto o bien su cálculo e interpretación son demasiado complejos.

Es en este contexto donde surge el GRI como una variable de interpretación global del control metabólico de un determinado paciente con diabetes. Surge del análisis de las diferentes puntuaciones otorgadas por 330 expertos internacionales en DM1 a los datos de MCG de 225 pacientes tratados con insulina. El GRI permite la valoración simultánea y ponderada de 2 componentes esenciales del control metabólico como son el TBR y el TAR (y por tanto de manera directa en relación con el TIR), otorgando un mayor peso al TBR y en concreto a los valores extremos, dada su importancia en el control glucémico. El resultado es una sola cifra cuyo valor oscila entre 0 (mejor grado de control glucémico) y 100 (peor control), cuyas ventajas residen en ser accionable, calculada a partir de una fórmula sencilla que otorga mayor peso a los valores glucémicos extremos, fácilmente interpretable, y cuyos cambios pueden ser evaluados a lo largo del tiempo. Esto solucionaría algunos de los inconvenientes de la valoración aislada del TIR, así como el laborioso análisis de todos los parámetros glucométricos de la MCG. El GRI se encuentra formado por dos componentes, uno para la hipoglucemia (CHypo) y otro para la hiperglucemia (CHyper), que se calculan a partir de los respectivos tiempos por debajo y por encima del rango ponderados según su relevancia clínica. Además, el GRI puede categorizarse y representarse gráficamente mediante percentiles (Pc) en cinco zonas, desde el mejor (Pc: 0-20) al peor (Pc: 80-100) control glucémico.

Por otro lado, la calidad de vida de los pacientes con diabetes implica diferentes factores de la esfera psicosocial como el estrés relacionado con la enfermedad, el grado de conocimiento sobre la misma o la satisfacción con el tratamiento, entre otros. La variabilidad de las escalas utilizadas para evaluarlos, junto con el hecho de que no todos ellos son examinados en los diferentes estudios, dificulta su comparación. Sin embargo, este es un punto importante a tener en cuenta, ya que las mejoras en la calidad de vida de los diabéticos se asocian a mejoras en parámetros como el TIR, y viceversa.

Sin embargo, y a pesar de las ventajas de integrar esta nueva glucométrica de forma rutinaria en la atención de los pacientes con diabetes, su reciente aparición implica que aún no se hayan dilucidado distintos aspectos que permitan la generalización de su uso.

Para ello, a diferencia del trabajo inicial de Klonoff sobre el GRI, eran necesarios nuevos proyectos que incluyesen nuevos subgrupos poblacionales como los pacientes pediátricos y adultos en práctica clínica, en tratamiento con isMCG, MDI e ISCI, su relación con otros parámetros glucométricos como el TIR y la influencia de la variabilidad glucémica en esta asociación, así como su correspondencia con parámetros de la esfera psicosocial de los pacientes con diabetes.



*Hipótesis*



## 5. HIPÓTESIS

El estudio del GRI como nuevo parámetro para definir la calidad del control glucémico de los pacientes adultos y pediátricos con DM1 puede ser de enorme utilidad para los profesionales dedicados al cuidado de los pacientes con diabetes. El GRI presenta una importante interrelación con otras glucométricas como el TIR, y es probable que la variabilidad glucémica presente un papel importante en este vínculo. Además, el GRI y sus componentes pueden presentar relación con parámetros de la esfera psicosocial de los pacientes adultos con DM1.



# *Objetivos*



## 6. OBJETIVOS

Mediante el análisis de parámetros clínicos, metabólicos y glucométricos de pacientes adultos y pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 en seguimiento en los Servicios de Endocrinología y Nutrición y Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (Área Valladolid Este), en tratamiento intensivo con insulina (MDI o ISCI) e isMCG, planteamos los siguientes objetivos tratando de obtener una profunda caracterización del Índice de Riesgo Glucémico y sus componentes de Hiperglucemia e Hipoglucemia:

1. Evaluar la utilidad del GRI como nuevo parámetro de control glucémico en población pediátrica y adulta con DM1 en práctica clínica.
2. Estudiar la relación entre el Índice de Riesgo Glucémico, el Tiempo en Rango y otros parámetros glucométricos de la MCG en pacientes adultos y pediátricos con DM1 en práctica clínica, y evaluar cómo afecta la variabilidad glucémica (medida con CV) en esta relación del GRI con el resto de glucométricas.
3. Evaluar la relación entre el GRI y sus componentes hipoglucemia e hiperglucemia, con diferentes aspectos relacionados con la calidad de vida, el estrés relacionado con la diabetes, la percepción de la hipoglucemia, la satisfacción con el tratamiento y el grado de conocimiento en pacientes adultos con DM1 en práctica clínica.



# *Resultados*



## 7. RESULTADOS

### 7.1 **ARTÍCULO 1: GLYCEMIA RISK INDEX ASSESSMENT IN A PEDIATRIC AND ADULT PATIENT COHORT WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS**

Autores: Gonzalo Díaz Soto, **Paloma Pérez López**, Pablo Fernández Velasco, María de la O Nieto de la Marca, Esther Delgado, Sofía del Amo, Daniel de Luis y Pilar Bahillo Curieses.

Revista: **Journal of Diabetes Science and Technology**

Fecha: febrero 2023

<b>FACTOR DE IMPACTO (2022)</b>	<b>CUARTIL</b>	<b>POSICIÓN</b>	<b>CATEGORÍA</b>
<b>1,067</b>	<b>Q1</b>	54/235	Endocrinology, Diabetes and Metabolism

### 7.2 **ARTÍCULO 2: IMPACT OF GLUCOSE VARIABILITY ON THE ASSESSMENT OF THE GLYCEMIA RISK INDEX (GRI) AND CLASSIC GLYCEMIC METRICS**

Autores: **Paloma Pérez López**, Pablo Fernández Velasco, Pilar Bahillo Curieses, Daniel de Luis y Gonzalo Díaz Soto.

Revista: **Endocrine**

2023

Fecha: diciembre

<b>FACTOR DE IMPACTO (2022)</b>	<b>CUARTIL</b>	<b>POSICIÓN</b>	<b>CATEGORÍA</b>
<b>0,824</b>	<b>Q2</b>	91/235	Endocrinology, Diabetes and Metabolism

### 7.3 **ARTÍCULO 3: QUALITY OF LIFE, DIABETES-RELATED STRESS AND TREATMENT SATISFACTION ARE CORRELATED WITH GLYCEMIA RISK INDEX (GRI), TIME IN RANGE AND HYPOGLYCEMIA/HYPERGLYCEMIA COMPONENTS IN TYPE 1 DIABETES**

Autores: Gonzalo Díaz Soto, **Paloma Pérez López**, Pablo Fernández Velasco, Pilar Bahillo Curieses, Rebeca Jiménez Sahagún, Emilia Gómez Hoyos y Daniel de Luis Román.

Revista: **Endocrine**

Fecha de aceptación: abril 2024

<b>FACTOR DE IMPACTO (2022)</b>	<b>CUARTIL</b>	<b>POSICIÓN</b>	<b>CATEGORÍA</b>
<b>0,824</b>	<b>Q2</b>	91/235	Endocrinology, Diabetes and Metabolism

***ARTÍCULO 1***

DOI: 10.1177/19322968231154561



























## ***ARTÍCULO 2***

DOI: 10.1007/s12020-023-03511-7































## ***ARTÍCULO 3***

Artículo aceptado, pendiente de publicación











































# *Conclusiones*



## 8. CONCLUSIONES

Las principales conclusiones derivadas de los diferentes trabajos de investigación realizados han sido las siguientes:

1. El Índice de Riesgo Glucémico es un parámetro útil para evaluar el riesgo global de hipoglucemia e hiperglucemia en práctica clínica en pacientes adultos y pediátricos con diabetes mellitus tipo 1, independientemente del tipo de tratamiento utilizado.
2. A pesar de un mayor componente de hipoglucemia global, debido a una sólida reducción del componente de hiperglucemia, se objetivó un mejor control por Índice de Riesgo Glucémico y parámetros glucométricos clásicos en los pacientes pediátricos y en aquellos en tratamiento con infusión subcutánea de insulina, respecto a adultos y en tratamiento con múltiples dosis, respectivamente.
3. El Índice de Riesgo Glucémico se correlacionó significativamente con parámetros glucométricos clásicos relacionados tanto con la hipoglucemia como con la hiperglucemia, a diferencia del tiempo en rango, que solo se relacionó con métricas del ámbito de la hiperglucemia. Por tanto, el Índice de Riesgo Glucémico parece ser un mejor evaluador global de control glucémico que el tiempo en rango.
4. La variabilidad glucémica afectó significativamente a la correlación del Índice de Riesgo Glucémico con otros parámetros glucométricos.
5. Un mayor Índice de Riesgo Glucémico se correlacionó con una peor calidad de vida, mayor estrés relacionado con la diabetes y menor satisfacción con el tratamiento, sin diferencias en el grado de conocimientos o en la percepción de hipoglucemias, de forma análoga a los resultados del tiempo en rango.
6. Los parámetros que se relacionaron con un mayor deterioro de la calidad de vida, mayor estrés relacionado con la diabetes y menor satisfacción con el tratamiento fueron los componentes de hipo e hiperglucemia. Sin embargo, al realizar la regresión lineal múltiple, tan solo el componente de hiperglucemia mantuvo la significación estadística.



*Rendimiento  
Científico*



## 9. RENDIMIENTO CIENTÍFICO

### COMUNICACIONES EN CONGRESOS

#### - INTERNACIONALES

- Pérez López P. et al. Presentación en formato Póster en la 16th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD): “Impact of the Glycemia Risk Index in adult and pediatric population with Type 1 Diabetes in clinical practice” (Berlin, 22 al 25 de febrero de 2023).
- Pérez López P. et al. Presentación en formato Póster en la 17th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD): “Quality of life, diabetes-related stress and treatment satisfaction are correlated with Glycemia Risk Index (GRI), hyperglycemia component and Time In Range in Type 1 Diabetes (T1D)” (Florencia, 6 al 9 de marzo de 2024).
- Pérez López P. et al. Presentación en formato Póster en el 26th European Congress of Endocrinology (ECE): “Metabolic and renal benefits of using sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with type 1 diabetes mellitus and continuous subcutaneous insulin infusion” (Estocolmo, 11 al 14 de mayo de 2024).
- Fernández Velasco P. et al. Presentación de la Comunicación Oral en la 16th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD): “Impact of Residual  $\beta$  cell Function in Type 1 diabetes patients under intensive insulin treatment and intermitent scanned continuous glucose monitoring” (Berlin, 22 al 25 de febrero de 2023).

#### - NACIONALES

- Pérez López P. et al. Presentación de la Comunicación Oral el XXXIV Congreso de la Sociedad Española de Diabetes: “Utilidad del Índice de Riesgo Glucémico (GRI) en población pediátrica y adulta con diabetes mellitus tipo 1” (Valencia, 19 al 21 de abril de 2023).
- Pérez López P. et al. Presentación en formato Póster al 63 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición: “¿Es el Índice de Riesgo Glucémico un mejor evaluador del grado de hiperglucemia e hipoglucemia en pacientes pediátricos y adultos con DM1?” (Gran Canaria, del 26 al 28 de octubre de 2022).

- Pérez López P. et al. Presentación de la Comunicación Oral en el XXXIV Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa de Endocrinología, Diabetes y Nutrición: “Beneficio renal y metabólico del empleo de Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1” (Ávila, 3 y 4 de noviembre de 2023).
- Fernández Velasco P. et al. Presentación en formato póster en el XXXIV Congreso de la Sociedad Española de Diabetes: “Evaluación de la función residual de la célula  $\beta$  en pacientes con diabetes tipo 1 en tratamiento con insulina y monitorización flash de glucosa: control metabólico e Índice de Riesgo Glucémico (GRI)” (Valencia, 19 al 21 de abril de 2023).
- Bahillo Curieses P. et al. Presentación en formato Póster en el 45 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica “Control Metabólico y Utilidad del Índice de Riesgo Glucémico (GRI) en población pediátrica y adulta con diabetes mellitus tipo 1” (Palma de Mallorca, 10 al 12 de mayo de 2023).
- Díaz Soto G. et al. Presentación en formato Póster en el XXXIV Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa de Endocrinología, Diabetes y Nutrición: “Relación del grado de calidad de vida y estrés relacionado con la diabetes, Índice de Riesgo Glucémico (GRI) y glucométricas clásicas en Diabetes tipo 1”. (Ávila, 3 y 4 de noviembre de 2023).

### **PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA INVESTIGACIÓN**

- Pérez López P, Bahillo Curieses P, Fernández P, Martínez R, Delgado E, Ortolá A, de Luis D, Díaz-Soto G. Clinical, glycometric features and treatment in a family with monogenic diabetes due to a new mutation in the insulin gene. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2024 Feb;71(2):77-82. doi: 10.1016/j.endien.2024.03.006.

### **DIVULGACIÓN CIENTÍFICA**

- Ponente en la Sesión General del Hospital Clínico Universitario de Valladolid titulada “MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA EN EL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS” (1 hora). Valladolid, 24 de noviembre de 2023.

**PREMIOS Y RECONOCIMIENTOS**

- Premio accésit en la III Convocatoria: Premios al mejor trabajo de investigación publicado por investigadores del Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición de la Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, al Artículo Científico: “Index Assessment in a Pediatric and Adult Patient Cohort With Type 1 Diabetes Mellitus.” publicado en J Diabetes Sci Technol. 2023 Feb 16:19322968231154561.
- Premio a la mejor comunicación en el área de residentes del XXXIV Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa de Endocrinología, Diabetes y Nutrición, titulado: “BENEFICIO RENAL Y METABÓLICO DEL EMPLEO DE INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR DE SODIO-GLUCOSA TIPO 2 EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1” (Ávila, 3 y 4 de noviembre de 2023).
- Premio a la mejor comunicación en el área de diabetes del XXXIV Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa de Endocrinología, Diabetes y Nutrición, titulado: “RELACIÓN DEL GRADO DE CALIDAD DE VIDA Y ESTRÉS RELACIONADO CON LA DIABETES, ÍNDICE DE RIESGO GLUCÉMICO (GRI) Y GLUCOMÉTRICAS CLÁSICAS EN DIABETES TIPO 1”. (Ávila, 3 y 4 de noviembre de 2023).



# *Bibliografía*



## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Magliano DJ, Boyko EJ, IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021 [cited 2023 Dec 27]. (IDF Diabetes Atlas). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/>
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S20–42.
3. Gómez-Peralta F, Menéndez E, Conde S, Conget I, Novials A, investigators of the studies SED and SED1. Clinical characteristics and management of type 1 diabetes in Spain. The SED1 study. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021 Nov;68(9):642–53.
4. Libman I, Haynes A, Lyons S, Pradeep P, Rwagasor E, Tung JYL, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022 Dec;23(8):1160–74.
5. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S126–44.
6. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Jan 24;317(4):371–8.
7. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, et al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Jan 24;317(4):379–87.
8. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, Faber-Heinemann G, Guerra S, Waldenmaier D, et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Apr 7;391(10128):1367–77.
9. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Nov 5;388(10057):2254–63.
10. Leelarathna L, Evans ML, Neupane S, Rayman G, Lumley S, Cranston I, et al. Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2022 Oct 20;387(16):1477–87.

11. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Nov 25;390(10110):2347–59.
12. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, Ahmann A, Haller S, Kruger D, et al. Continuous Glucose Monitoring Versus Usual Care in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Multiple Daily Insulin Injections: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2017 Sep 19;167(6):365–74.
13. Martens T, Beck RW, Bailey R, Ruedy KJ, Calhoun P, Peters AL, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Jun 8;325(22):2262–72.
14. Aleppo G, Beck RW, Bailey R, Ruedy KJ, Calhoun P, Peters AL, et al. The Effect of Discontinuing Continuous Glucose Monitoring in Adults With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin. *Diabetes Care*. 2021 Dec;44(12):2729–37.
15. Lee JY, Nguyen JT, Arroyo J, Tran T, Hanami D, Mayorga J. Feasibility and Acceptability of Using Flash Glucose Monitoring System Sensors to Empower Lifestyle Changes in People With Prediabetes. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(1):e10–1.
16. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther*. 2017 Feb;8(1):55–73.
17. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2021 Nov;44(11):2589–625.
18. Karter AJ, Parker MM, Moffet HH, Gilliam LK, Dlott R. Association of Real-time Continuous Glucose Monitoring With Glycemic Control and Acute Metabolic Events Among Patients With Insulin-Treated Diabetes. *JAMA*. 2021 Jun 8;325(22):2273–84.
19. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S111–25.
20. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, Beck RW, Bissen J, Buckingham B, et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the ambulatory glucose profile. *J Diabetes Sci Technol*. 2013 Mar 1;7(2):562–78.
21. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019 Aug;42(8):1593–603.

22. Rodbard D. Metrics to Evaluate Quality of Glycemic Control: Comparison of Time in Target, Hypoglycemic, and Hyperglycemic Ranges with “Risk Indices.” *Diabetes Technol Ther.* 2018 May;20(5):325–34.
23. Klonoff DC, Wang J, Rodbard D, Kohn MA, Li C, Liepmann D, et al. A Glycemia Risk Index (GRI) of Hypoglycemia and Hyperglycemia for Continuous Glucose Monitoring Validated by Clinician Ratings. *J Diabetes Sci Technol.* 2022 Mar 29;19322968221085273.
24. Benhamou PY, Adenis A, Tourki Y, Pou S, Madrolle S, Franc S, et al. Efficacy of a Hybrid Closed-Loop Solution in Patients With Excessive Time in Hypoglycaemia: A Post Hoc Analysis of Trials With DBLG1 System. *J Diabetes Sci Technol.* 2022 Sep 29;19322968221128565.
25. Shah VN, Sakamoto C, Pyle L. Optimal Sampling Duration for Continuous Glucose Monitoring for the Estimation of Glycemia Risk Index. *Diabetes Technology & Therapeutics.* 2023 Feb 1;25(2):140–2.
26. Eviz E, Yesiltepe Mutlu G, Karakus KE, Can E, Gokce T, Muradoglu S, et al. The Advanced Hybrid Closed Loop Improves Glycemia Risk Index, Continuous Glucose Monitoring Index, and Time in Range in Children with Type 1 Diabetes: Real-World Data from a Single Center Study. *Diabetes Technol Ther.* 2023 Oct;25(10):689–96.
27. Santova A, Plachy L, Neuman V, Pavlikova M, Petruzelkova L, Konecna P, et al. Are all HCL systems the same? long term outcomes of three HCL systems in children with type 1 diabetes: real-life registry-based study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1283181.
28. Castorani V, Favalli V, Rigamonti A, Frontino G, Di Tonno R, Morotti E, et al. A comparative study using insulin pump therapy and continuous glucose monitoring in newly diagnosed very young children with type 1 diabetes: it is possible to bend the curve of HbA1c. *Acta Diabetol.* 2023 Dec;60(12):1719–26.
29. Wang Y, Lu J, Ni J, Wang M, Shen Y, Lu W, et al. Association between glycaemia risk index (GRI) and diabetic retinopathy in type 2 diabetes: A cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2023 Sep;25(9):2457–63.
30. Takagi A, Kusunoki Y, Ohigashi M, Osugi K, Inoue C, Inoue M, et al. Association between continuous glucose monitoring-derived glycemic control indices and urinary biomarkers of diabetic kidney disease: Hyogo Diabetes Hypoglycemia Cognition Complications study. *Acta Diabetol.* 2024 Apr;61(4):413-423.
31. Yoo JH, Kim JY, Kim JH. Association Between Continuous Glucose Monitoring-Derived Glycemia Risk Index and Albuminuria in Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2023 Oct;25(10):726-735.
32. Cai L, Shen W, Li J, Wang B, Sun Y, Chen Y, et al. Association between glycemia risk index and arterial stiffness in type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2024 Jan 22; doi: 10.1111/jdi.14153.

33. Dong S, Wang L, Zhao C, Zhang R, Gao Z, Jiang L, et al. Relationship between key continuous glucose monitoring-derived metrics and specific cognitive domains in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMC Neurol.* 2023 May 20;23(1):200.
34. Hoogendoorn CJ, Hernandez R, Schneider S, Harmel M, Pham LT, Crespo-Ramos G, et al. Glycemic Risk Index Profiles and Predictors Among Diverse Adults With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2023 Mar 30;19322968231164151.
35. Piona C, Marigliano M, Roncarà C, Mozzillo E, Di Candia F, Zanfardino A, et al. Glycemia Risk Index as a Novel Metric to Evaluate the Safety of Glycemic Control in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes: An Observational, Multicenter, Real-Life Cohort Study. *Diabetes Technol Ther.* 2023 Jul;25(7):507–12.
36. Kim JY, Yoo JH, Kim JH. Comparison of glycemic risk index (GRI) with time in range for assessing glycemic quality. *Diabetes Technol Ther.* 2023 Dec;25(12):883-892.
37. Díaz-Soto G, Bahílo-Curienes MP, Jimenez R, Nieto M de la O, Gomez E, Torres B, et al. The relationship between glycosylated hemoglobin, time-in-range and glycemic variability in type 1 diabetes patients under flash glucose monitoring. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed).* 2021 Aug;68(7):465–71.
38. Lu J, Ma X, Zhang L, Mo Y, Lu W, Zhu W, et al. Glycemic variability modifies the relationship between time in range and hemoglobin A1c estimated from continuous glucose monitoring: A preliminary study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Mar;161:108032.
39. Marigliano M, Pertile R, Mozzillo E, Troncone A, Maffeis C, Morotti E, et al. Satisfaction with continuous glucose monitoring is positively correlated with time in range in children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023 Sep 6;204:110895.
40. Lee MH, Vogrin S, Jones TW, O’Neal DN. Hybrid Closed-Loop Versus Manual Insulin Delivery in Adults With Type 1 Diabetes: A Post Hoc Analysis Using the Glycemia Risk Index. *J Diabetes Sci Technol.* 2024 Feb 19;19322968241231307.
41. Lee MH, Gooley J, Obeyesekere V, Lu J, Paldus B, Hendrieckx C, et al. Hybrid Closed Loop in Adults With Type 1 Diabetes and Severely Impaired Hypoglycemia Awareness. *J Diabetes Sci Technol.* 2024 Apr 13;19322968241245627.
42. Passanisi S, Salzano G, Bombaci B, Minuto N, Bassi M, Bonfanti R, et al. Sustained Effectiveness of an Advanced Hybrid Closed Loop System in a Cohort of Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: A 1-Year Real-World Study. *Diabetes Care.* 2024 Apr 16;dc232311.
43. Al-Sofiani ME, Alharthi S, Albunyan S, Alzaman N, Klonoff DC, Alguwaihes A. A Real-World Prospective Study of the Effectiveness and Safety of Automated Insulin Delivery Compared With Other Modalities of Type 1 Diabetes Treatment During Ramadan Intermittent Fasting. *Diabetes Care.* 2024 Apr 1;47(4):683–91.
44. Morrison D, Vogrin S, Zaharieva DP. Assessment of Glycemia Risk Index and Standard Continuous Glucose Monitoring Metrics in a Real-World Setting of

- Exercise in Adults With Type 1 Diabetes: A Post-Hoc Analysis of the Type 1 Diabetes and Exercise Initiative. *J Diabetes Sci Technol*. 2024 Apr 17;19322968241246458.
45. Zhong T, He B, Li X, Lei K, Tang R, Zhao B, et al. Glycaemia risk index uncovers distinct glycaemic variability patterns associated with remission status in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2024 Jan;67(1):42–51.

