











Artículo original

Asociación entre el puntaje del cuestionario de Clarke y las métricas aportadas por el monitoreo continuo de glucosa en pacientes con diabetes y alto riesgo de hipoglucemia

Diana Cristina Henao-Carrillo ¹, Ana María Gómez ¹, Alejandro García-Cajiao ²,
Sofía Robledo Gómez ³, Gabriela Mejía Piña ³, Salma Nicole Chahin Padilla ³,
Alfonso Kerguelen ³, Claudia Patricia Rubio ¹, Martín Rondón ³, Óscar Mauricio Muñoz ⁴

¹Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

²Departamento de Ciencias Fisiológicas, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

³Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

⁴Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Henao-Carrillo DC, Gómez AM, García-Cajiao A, Robledo Gómez S, Mejía Piña G, Chahin Padilla SN, et. al. Asociación entre el puntaje del cuestionario de Clarke y las métricas aportadas por el monitoreo continuo de glucosa en pacientes con diabetes y alto riesgo de hipoglucemia. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(3):e796. <https://doi.org/10.53853/encr.10.3.796>

Recibido: 14/Febrero/2023

Aceptado: 05/Mayo/2023

Publicado: 31/Agosto/2023

Resumen

Contexto: el cuestionario de Clarke (CC), determina la percepción de síntomas de hipoglucemia y un puntaje ≥ 4 detecta pacientes con hipoglucemia inadvertida (HI). La evidencia sobre la asociación entre las métricas del Monitoreo Continuo de Glucosa (MCG) y el puntaje del CC es limitada.


Objetivo: describir la asociación entre el puntaje del CC y métricas del MCG en pacientes con diagnóstico de diabetes tratados con insulina y alto riesgo de hipoglucemia.

Metodología: estudio de corte transversal, en pacientes adultos con diagnóstico de diabetes tratados con insulina e historia de hipoglucemia severa o factores de riesgo para (HI). Se registraron datos demográficos, clínicos y puntaje de Clarke basales. Se realizó MCG profesional durante 6 días. Se compararon las métricas del MCG para los grupos con o sin HI, utilizando diferentes puntos de corte (Clarke ≥ 4 y ≥ 3).

Resultados: se incluyeron 83 pacientes (mediana de edad 63 años [RIC 53.5–70.5], 71.1% DM2, HbA1c $7.6 \pm 1.6\%$). La mediana de tiempo en rango (TIR $_{70-180}$ mg/dL) fue 75% [RIC 63–92], tiempo debajo rango (TBR <70 mg/dL) 3% [1–7], y tiempo sobre el rango (TAR >180 mg/dL) 15% [3–27]. En pacientes con Clarke ≥ 4 el %TIR fue menor (Mediana 55 [RIC 41–89]

Destacados

- La hipoglucemia inadvertida (HI) es frecuente y aumenta el riesgo de hipoglucemia severa en pacientes con diabetes tratados con insulina.
- El cuestionario de Clarke es una herramienta para el diagnóstico HI, sin embargo, puede subestimar el riesgo en pacientes con predominio de hipoglucemia nivel 1.
- Un puntaje en el cuestionario de Clarke ≥ 4 se asocia a menor %TIR $_{70-180}$ mg/dl con incremento en el tiempo de exposición a hiperglucemia.
- No se encontraron diferencias entre %TIR $<70\%$ en pacientes con diabetes y Clarke ≥ 4 comparado con pacientes con puntaje <4 .

 **Correspondencia:** Correspondencia: Diana Cristina Henao, Calle 41 # 13-06, tercer piso, Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia. Correo-e: d-henao@javeriana.edu.co

vs 77[RIC 68–92], $p=0.05$) a expensas de mayor %TAR (Mediana 23[RIC 7–54] vs 15[RIC 3–16], $p=0.15$). No se encontraron diferencias significativas en %TBR<70mg/dl.

Conclusiones: HI se asoció a menor %TIR entre 70–180 mg/dL de forma clínica y estadísticamente significativa en pacientes usuarios de insulina con factores de riesgo para hipoglucemia.

Palabras clave: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, hipoglucemia, hipoglucemia inadvertida, tiempo en rango, monitoreo continuo de glucosa.

Association between the Clarke questionnaire score and the metrics provided by continuous glucose monitoring in patients with diabetes and high risk of hypoglycemia

Abstract

Background: The Clarke Questionnaire (CQ) determines the perception of hypoglycemia symptoms, and a score ≥ 4 detects patients with Hypoglycemia unawareness (HU). Evidence regarding the association between Continuous Glucose Monitoring (CGM) metrics and the CQ score is limited.

Purpose: To describe the association between the CQ score and CGM metrics in patients diagnosed with diabetes treated with insulin at high risk of hypoglycemia.

Methodology: A cross-sectional study in adult patients with diabetes diagnostic, treated with insulin and a history of severe hypoglycemia or risk factors for hypoglycemia unawareness (HU). Firstly, Baseline demographic, clinical, and Clarke score data were recorded; secondly, a professional CGM was performed for six days. Finally, CGM metrics were compared for the groups with or without hypoglycemia unawareness, using different cut-off points (Clarke ≥ 4 and Clarke ≥ 3).

Results: 83 patients were included (median age 63 years old [IQR 53.5–70.5], DM2 63.9%, HbA1c $7.6 \pm 1.6\%$). The median of time in range (%TIR 70–180mg/dl) was 75% [RIC 63–92], time above range (%TAR>180mg/dl) was 15% [3–27], and the median time below range (%TBR< 70mg/dl) 3% (IQR 1–7). In patients with Clarke ≥ 4 the %TIR was lower (Median 55[RIC 41–89] vs 77[RIC 68–92], $p=0.05$) at the expense of higher %TAR (Median 23[IQR 7–54] vs 15[IQR 3–16], $p=0.15$). No significant differences were found in %TBR<70mg/dl.

Conclusions: HU was associated with a lower %TIR between 70–180 mg/dL in a clinically and statistically significant way in patients using insulin with risk factors for hypoglycemia.

Key Words: type 1 diabetes, type 2 Diabetes, hypoglycemia, hypoglycemia unawareness, time in range, continuous glucose monitoring.

Highlights

- Hypoglycemia unawareness (HU) is common and increases the risk of severe hypoglycemia in patients with diabetes treated with insulin.
- The Clarke questionnaire is a tool for HU diagnosis; however, it may underestimate the risk in patients with a predominance of level 1 hypoglycemia.
- A score in the Clarke questionnaire ≥ 4 is associated with a lower %TIR 70–180 mg/dl with an increase in the time of exposure to hyperglycemia.
- No differences were found between %TIR<70% in patients with diabetes and Clarke ≥ 4 compared to patients with score <4.

Introducción

La hipoglucemia inadvertida (HI), se caracteriza por la disminución de la capacidad de percibir los síntomas de la hipoglucemia en presencia de una disminución significativa de los niveles de glucosa (<70 mg/dL) (1, 2, 3).

Es considerada un factor de riesgo crítico para presentar hipoglucemia severa (4,5), la cual, se asocia a complicaciones a corto y largo plazo incluyendo mortalidad (6). Se ha reportado que los eventos de HI representan hasta el 36% de los eventos de hipoglucemia que se presentan durante el día (7), y se presenta entre el 20 al 25%

de los pacientes con Diabetes Tipo 1 (DM1) (8), y en 1 de 10 pacientes con Diabetes Tipo 2 (DM2) tratados con insulina (9). Se han descrito la alta variabilidad glucémica, historia de eventos de hipoglucemia severa, mayor edad, mayor duración de la diabetes y la presencia de complicaciones microvasculares como factores de riesgo para presentar HI (10) tanto en pacientes con DM1 y DM2.

El diagnóstico de HI es clínico y existen diferentes cuestionarios validados para evaluar la percepción de síntomas de hipoglucemia. El cuestionario de Clarke es uno de los más utilizados, está validado en personas con diabetes DM1 y DM2 en tratamiento con insulina, y está disponible en idioma español, por lo que ha sido aplicado en varios estudios que incluyen población colombiana (9,11,12,13,14). En su versión original, un puntaje mayor de 4 se considera diagnóstico de HI, el cual, fue validado utilizando glucometría capilar (12). Sin embargo, versiones más recientes proponen tres puntos de corte: percepción normal de síntomas de hipoglucemia (1-2 puntos), indeterminado (3 puntos) y percepción alterada de síntomas de hipoglucemia (≥ 4 puntos) (11).

El análisis factorial del cuestionario de Clarke reveló la existencia de dos componentes en esta escala, una directamente relacionada con la percepción de hipoglucemia (preguntas 1, 2, 5/6 y 8), mientras que la otra está relacionada con episodios de hipoglucemia severa (preguntas 3 y 4) (8). La evaluación de la percepción de síntomas de hipoglucemia en la práctica clínica es un reto, y dado que uno de los componentes del cuestionario de Clarke está más relacionado con hipoglucemia severa, los pacientes que experimentan principalmente hipoglucemia de nivel 1 (<70 mg/dl) inadvertida pueden tener una puntuación de Clarke más baja (8). Actualmente, disponemos del monitoreo continuo de glucosa (MCG), el cual, detecta una proporción sustancialmente alta de HI, incluido el 62,5 % de los pacientes con DM1 y el 46,6% de los pacientes con DM2(5). Esto permite la evaluación de métricas del control glucémico como porcentaje de Tiempo en Rango (%TIR), tiempo encima del rango (%TAR), tiempo bajo el rango (%TBR) y variabilidad glucémica.

La evidencia con respecto a la asociación entre las métricas del MCG y el puntaje del cuestionario de Clarke en paciente usuarios de insulina es limitada. El objetivo de este estudio es describir la asociación entre el puntaje en el cuestionario de Clarke y las métricas de control metabólico aportadas por el MCG en pacientes con diagnóstico de DM1 o DM2 tratados con insulina y con alto riesgo de hipoglucemia. Adicionalmente, se describieron las características de la población y métricas de control glucémico de acuerdo con la percepción de síntomas de hipoglucemia.

Métodos

Se realizó un estudio de corte transversal, incluyendo pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de DM1 o DM2 en tratamiento con insulina, en seguimiento en la Unidad de Endocrinología del Hospital San Ignacio (Bogotá, Colombia) entre enero de 2018 y marzo de 2020. Se incluyeron pacientes con alguna de las siguientes características: antecedente de uno o más eventos de hipoglucemia severa en el último año, factores de riesgo para hipoglucemia inadvertida (historia de neuropatía diabética, uno o más episodios de alerta de hipoglucemia en los últimos 6 meses); del mismo modo, pacientes que reportaran disminución de la percepción de síntomas asociados a los eventos de hipoglucemia (respuesta B o C de la primera pregunta del cuestionario de Clarke). Se excluyeron los pacientes con enfermedad oncológica activa y las mujeres en embarazo o lactancia. El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario San Ignacio FM-CIE-0353-20.

Los datos demográficos, el índice de comorbilidad de Charlson (15), las características clínicas como el peso e índice de masa corporal (IMC), la Hemoglobina Glucosilada (HbA1c), el tratamiento prescrito, y la información sobre el uso de servicios de salud relacionado con hipoglucemia en el último año (valoración por grupo paramédico, consulta al servicio de urgencias u hospitalización), se recolectaron de forma sistemática en la valoración inicial utilizando un formato estandarizado. Adicionalmente, a todos los pacientes se les realizó el cuestionario de Clarke versión en español (11) por personal

familiarizado y entrenado para su uso, lo que hace parte de la práctica clínica usual. Posteriormente se instaló el sistema de monitorización continua de glucosa Dispositivo iPro2 (Medtronic, Minneapolis, MN) con inserción del sensor Enlite® (Medtronic, Minneapolis, MN) como herramienta de monitoreo continuo de glucosa (MCG) ciego durante 6 días. El equipo fue calibrado con cuatro mediciones de glucosa capilar, dos horas posteriores a la inserción del sensor, antes de cada comida principal y antes de acostarse, de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. A todos los pacientes se les indicó realizar al menos cuatro glucometrías al día y registrar los síntomas de hipoglucemia como hambre, palpitaciones, temblor, sudoración o mareo, en un formato establecido para tal fin. Transcurrido el período de MCG, se descargó la información usando el software Carelink Personal versión 3.0 (Medtronic, Minneapolis, MN).

Se definió hipoglucemia severa como un evento grave caracterizado por alteración del estado mental o físico que requiere asistencia por un tercero para el tratamiento (16). Polifarmacia como consumo de más de 5 medicamentos al día. Los pacientes con un puntaje en el cuestionario de Clarke ≥ 4 se clasificaron como HI. Además, se calculó el coeficiente de variación (CV%) a partir de la división entre la desviación estándar y promedio de glucosa, multiplicado por 100% y se definió alta variabilidad glucémica un CV% ≥ 36 %. El Indicador de Gestión de glucosa o *Glucose management indicator* (GMI) se basa en el promedio de glucosa para dar un valor análogo a la HbA1c y su fórmula es $GMI (\%) = 3,31 + \text{glucosa promedio (mg/dL)} \times 0,02392$ (17). Los umbrales para definir porcentaje de tiempo en rango (70–180 mg/dl), por debajo (<70 mg/dl) y por encima del rango (>180 mg/dl), se definieron de acuerdo con el consenso de MCG (18).

Se analizaron las variables continuas como media y desviación estándar cuando se cumplió el supuesto de normalidad o como mediana y rango intercuartílico cuando no se cumplió dicho supuesto. Las variables categóricas se describieron por medio números absolutos y proporciones. Para la comparación de los TIR, TBR y TAR se utilizó una prueba U de Mann Whitney. En dicho modelo, se incluyeron variables de interés como

el puntaje de Clarke ≥ 3 y ≥ 4 y las métricas del MCG: %TIR, %TAR, %TBR y %CV. Los cálculos se realizaron con el programa estadístico STATA (Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC).

Resultados

Se incluyeron 83 pacientes, la mediana de edad fue de 63 años (rango intercuartílico, RIC 53.5–70.5), el 71.1 % corresponde a pacientes con diagnóstico de DM2, la HbA1c fue 7.6 ± 1.6 %, y el 74.6 % tuvo un índice de Charlson ≤ 3 . La complicación microvascular, más frecuente fue enfermedad renal diabética (44.5 %). Mientras que, el 15.6 % de los pacientes presentó HI y un tercio de los pacientes tenía antecedente de al menos un evento de hipoglucemia en el último año. Con respecto al puntaje del cuestionario de Clarke, 59 (71 %) pacientes tuvieron un Clarke entre 1–2, 10 (12 %) pacientes con Clarke de 3 y 14 (16 %) pacientes con Clarke ≥ 4 (tabla 1).

Entre los pacientes con Puntaje de Clarke de 1–2 el 20 % tenía historia de hipoglucemia severa, comparado con el 40 % para los pacientes con Clarke de 3, y 50 % para Clarke ≥ 4 . Entre aquellos con Clarke ≥ 4 , la edad fue menor (Mediana 51 [RIC 28–76.7]), correspondiendo en su mayoría al diagnóstico de DM1. La mayoría de estos pacientes fueron tratados con esquema de insulina basal-bolo con análogo de insulina de segunda generación y no realizaban actividad física. La información demográfica y las características basales de la población según el puntaje del cuestionario de Clarke se presentan en la tabla 1.

Con respecto a las métricas obtenidas a partir del MCG el GMI para la población general fue 6.7 ± 1.3 %, con glucosa intersticial promedio de 142.6 ± 36.6 mg/dl. La mediana de TIR 75 % [RIC 63–92], TBR 3 % [1–7], TAR 15 % [3–27]. Las métricas del MCG de acuerdo con el puntaje de Clarke, se presentan en la figura 1 como promedios y en la tabla 2 como medianas y rango intercuartílico. Así como, en pacientes con DM1 el %TIR entre 70–180 mg/dl fue menor (Mediana 65 % [RIQ 45–75]), a expensas de mayor %TAR (Mediana 25.5 % [RIC 19–46]). De igual forma el %CV fue mayor en este grupo (Mediana 44.3 [RIQ 37.6–47]).

Tabla 1. Características basales de los pacientes de acuerdo con la percepción de síntomas de hipoglucemia según el puntaje en cuestionario de Clarke: percepción normal (Clarke 1-2), indeterminada (Clarke = 3) e hipoglucemias inadvertidas (Clarke ≥4)

Características basales	Total n=83	Clarke 1-2 n=59 (71%)	Clarke 3 n=10 (12%)	Clarke ≥ 4 n=14 (16%)
Edad en años, mediana (RIC)	63 (53.5-70.5)	64 (56-70)	62 (41.7-67.5)	51 (28-76.7)
Femenino, n (%)	45 (54.2)	31 (52.5)	3 (30)	11 (78.6)
Diabetes tipo 2, n (%)	59 (71.1)	46 (77.9)	7 (70)	6 (42.8)
Edad de diagnóstico de diabetes en años, mediana (RIC)	44 (35-53)	45 (37.2-53.7)	47 (32.5-52.7)	39 (19-49)
Duración de la diabetes en años, media (DE)	16.9 (9.8)	17.1 (10.1)	17.2 (7.8)	17.8 (11.5)
Índice de masa corporal, media (DE)	27.3 (4.8)	26.9 (4.5)	25.7 (4.9)	23.7 (5.5)
HbA1c, media (DE)	7.6 (1.6)	7.5 (1.4)	7.5 (1.1)	7.4 (1.5)
TFG en ml/min/1.73m², n (%) *				
Estadio 1 (TFG >90)	18 (29.5)	15 (34.8)	1 (11.1)	2 (22.2)
Estadio 2 (TFG 89-60)	7 (11.5)	5 (11.6)	1 (11.1)	1 (11.1)
Estadio 3a (TFG 59-45)	18 (29.5)	11 (25.5)	4 (44.4)	3 (33.3)
Estadio 3b (TFG 30-44)	8 (13.1)	6 (13.9)	1 (11.1)	1 (11.1)
Estadio 4 (TFG 15-29)	4 (6.5)	3 (6.9)	1 (11.1)	0
Estadio 5 (TFG <15)	6 (9.8)	3 (6.9)	1 (11.1)	2 (22.2)
Complicaciones microvasculares, n (%)				
Enfermedad renal diabética	37 (44.5)	25 (42.3)	6 (60)	6 (42.8)
Retinopatía diabética	28 (33.7)	20 (33.9)	4 (40)	4 (28.6)
Neuropatía diabética	22 (26.5)	17 (28.8)	2 (20)	3 (21.4)
Pie diabético	4 (4.8)	2 (3.4)	2 (20)	0
Complicaciones macrovasculares, n (%)	16 (19.3)	13 (22)	2 (20)	1 (7.1)
Historia de hipoglucemia severa, n (%)	24 (28.9)	13 (22)	4 (40)	7 (50)

Uso de servicios de salud por hipoglucemia en el último año, n (%)	5	(6.9)	3	(5.1)	0		2	(14.2)
Tratamiento								
Polifarmacia (>5 medicamentos al día), n (%)	39	(47)	27	(45.8)	6	(60)	6	(42.8)
Actividad física †								
PAI 0	51	(68.9)	35	(67.3)	6	(60)	10	(83.3)
PAI 1	6	(8.1)	5	(9.61)	1	(10)	0	
PAI 2	17	(22.3)	12	(23)	3	(30)	2	(16.6)
Esquema de insulina‡								
Basal – bolo	52	(66.6)	34	(61.8)	5	(50)	13	(92.8)
Basal	20	(25.6)	15	(27.3)	5	(50)	0	
Basal – plus	6	(23.4)	6	(10.9)	0		0	
Insulina basal‡								
Insulina Degludec	50	(64.1)	32	(58.2)	6	(60)	12	(92.3)
Insulina Glargina U100	26	(33.3)	22	(40)	3	(30)	1	(7.7)
Insulina Detemir	1	(1.3)	0		1	(10)	0	
Insulina NPH	1	(1.3)	1	(1.8)	0		0	
Dosis diaria de insulina basal, unidades (RIC)	24	(17.7–36)	25	(18–34)	23	(16.8–42.5)	25	(20–36)
Dosis diaria de insulina bolo, unidades (RIC)	18	(4–28)	18	(4–30)	3	(0–10)	22	(18–28)
Antidiabéticos orales, n (%)								
Metformina	33	(39.7)	27	(45.8)	4	(40)	2	(14.3)
Inhibidor de DPP4	24	(28.9)	19	(32.2)	2	(20)	3	(21.4)
Inhibidor de iSGLT2	18	(21.6)	15	(25.4)	3	(30)	0	
Análogos del receptor de GLP1	16	(19.3)	11	(18.6)	4	(40)	1	(7.1)

Nota: RIC: rango intercuartílico; DE: desviación estándar; TFG: tasa de filtración glomerular; PA0: inactivo, PA1: actividad física 1 a 2 veces por semana; PA2: actividad física > 2 veces por semana; iSGLT2: inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2; GLP1: glucagón like peptide-1.

*Datos de 61 pacientes. †Datos de 74 pacientes. ‡Datos de 78 pacientes.

Fuente: elaboración propia.

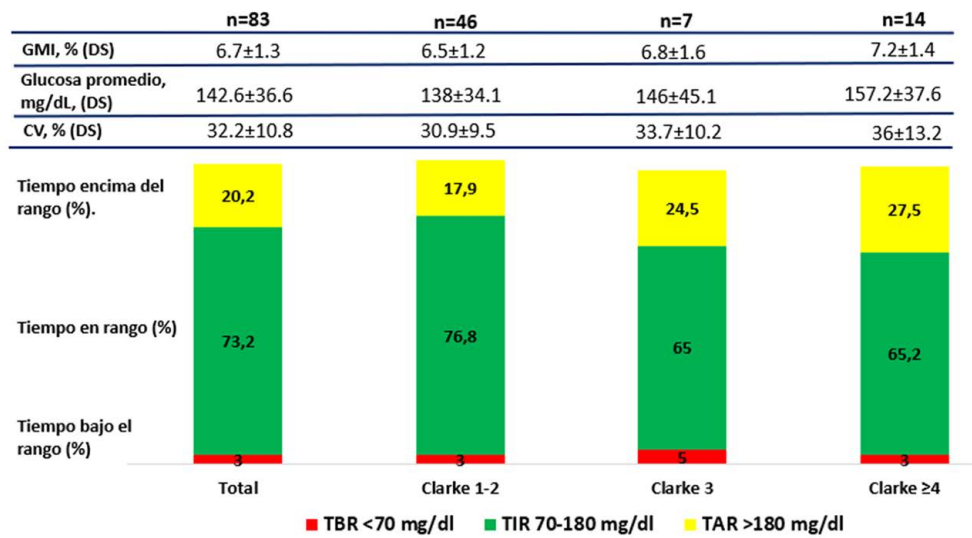


Figura 1. Métricas de control glucémico de acuerdo con el puntaje en el cuestionario de Clarke en pacientes con DM1 y DM2 tratados con insulina

Nota: GMI: Glucose management indicator; CV: coeficiente de variación; TBR: tiempo debajo del rango; TIR: tiempo en rango; TAR: tiempo encima del rango.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Diferencia de las métricas de MCG según hipoglicemia inadvertida de acuerdo con el puntaje en cuestionario de Clarke

	Clarke <4 n=69	Clarke ≥4 n=14	Valor p*	Clarke <3 n=59	Clarke ≥3 n=24	Valor p*
% TIR 70-180 mg/d, mediana (RIC)	77 (68-92)	55 (41-89)	0.05	77 (68-91)	65.5 (50-92)	0.10
%TBR <70 mg/dL, mediana (RIC)	3 (1-6)	3.5 (1-10)	0.53	3 (1-6)	3.5 (1-10)	0.31
TAR >180 mg/dL, mediana (RIC)	15 (3-16)	23 (7-54)	0.15	15 (4-26)	18 (3-47)	0.43
CV, mediana (RIC)	30 (24-39)	39.5 (27.5-45)	0.06	29.5 (24-39)	32.8 (25-44)	0.14
CV ≥36%, n (%)	23 (33.3)	8 (57.1)	0.09	19 (33.3)	12 (50.0)	0.26

Notas: RIC: rango intercuartílico; CV: coeficiente de variación; TBR: tiempo debajo del rango; TIR: tiempo en rango; TAR: tiempo encima del rango. * Comparación realizada con una prueba U de Mann Whitney para la comparación de medianas, y una prueba chi cuadrado para la comparación de proporciones.

Fuente: elaboración propia.

Por otra parte, los pacientes con puntaje de Clarke <4 lograron mayor %TIR 70–180 mg/dl comparado con los sujetos con Clarke ≥4 (Mediana 77 [RIC 68–92] vs 55 [RIC 41–89], p=0.05] (tabla 2) a expensas de menor TAR >180

mg/dL (Mediana 15 [RIC 3–16] vs 23 [RIC 7–54], p=0.15). Dichas diferencias fueron más evidentes en los pacientes con diabetes tipo 2, que en los pacientes con diabetes tipo 1 (figura 2 y 3).

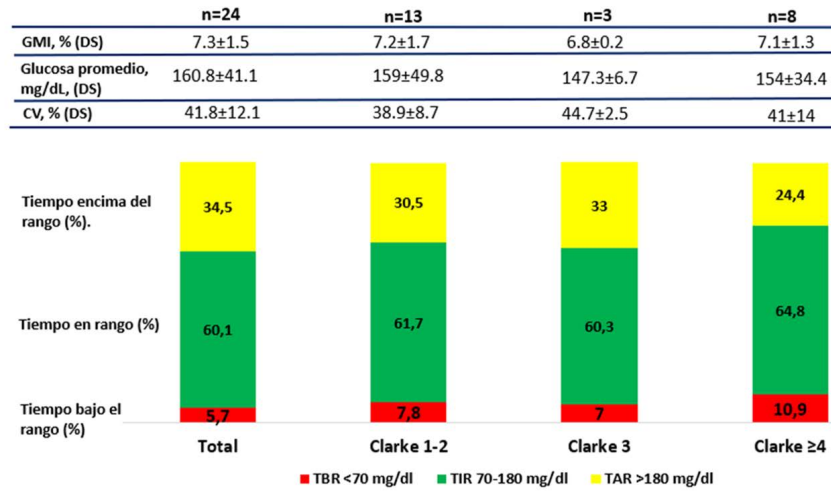


Figura 2. Métricas de control glucémico de acuerdo con el puntaje en el cuestionario de Clarke en pacientes con DM1

Nota: GMI: Glucose management indicator; CV: coeficiente de variación; TBR: tiempo debajo del rango; TIR: tiempo en rango; TAR: tiempo encima del rango.

Fuente: elaboración propia.

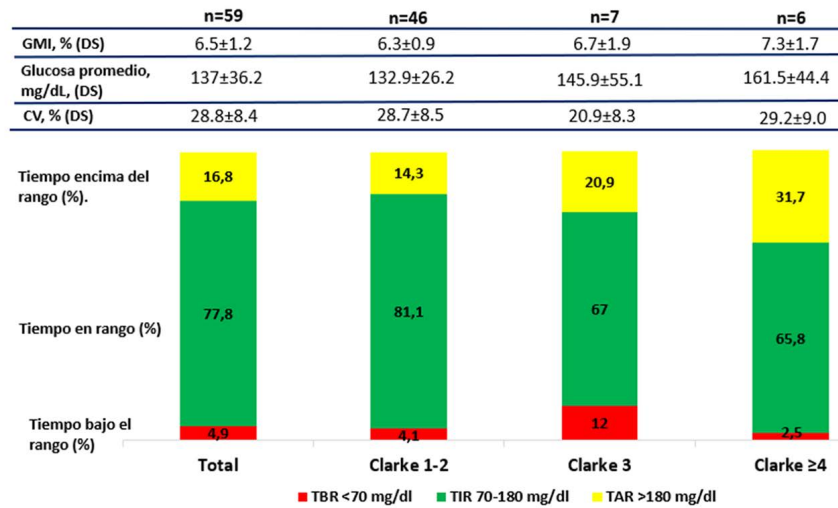


Figura 3. Métricas de control glucémico de acuerdo con el puntaje en el cuestionario de Clarke en pacientes con DM2 tratados con insulina

Nota: GMI: Glucose management indicator; CV: coeficiente de variación; TBR: tiempo debajo del rango; TIR: tiempo en rango; TAR: tiempo encima del rango.

Fuente: elaboración propia.

No se encontraron diferencias significativas en el TBR <70 mg/dL al comparar los pacientes con Clarke <4 vs Clarke ≥4 en la población general (Mediana 3 % [RIC 1–6] vs 3.5 % [1.10], p:0.053) (tabla 2). Hallazgos que se mantuvieron tanto en los pacientes con DM1, (Mediana 7 % [RIC 1–10] vs 6 % [1–15]) (tabla 2, figura 2), como en los pacientes con DM2 (Mediana 2.5 % [RIC 0–5] vs 1.5 % [1–4]) (tabla 2, figura 3). Los pacientes con puntaje de Clarke <3 tendieron a mayor %TIR 70–180 mg/dl comparado con los sujetos con Clarke ≥3 (Mediana 77 [RIC 68–91] vs 65.5 [RIC 50–92], p=0.10)]. No se encontraron diferencias con respecto al %CV utilizando puntos de corte de 36 % (tabla 2).

Discusión

El cuestionario de Clarke permite evaluar la percepción de los síntomas de hipoglucemia y detectar pacientes en riesgo de presentar hipoglucemia severa en pacientes con DM1 y DM2 tratados con insulina (2). El %TIR es una métrica simple e intuitiva del control glucémico, que se correlaciona de forma adecuada con la HbA1c (16) permitiendo la individualización del tratamiento. Un %TIR bajo se asocia con incremento de complicaciones microvasculares (19,20), macrovasculares (21) y aumento de mortalidad (22) en pacientes con DM1 y DM2. Este estudio mostro, que un puntaje de Clarke ≥4 se asoció a un peor perfil glucémico con menor %TIR entre 70–180 mg/dL de forma clínica y estadísticamente significativa en pacientes con diabetes usuarios de insulina con factores de riesgo para hipoglucemia.

En este estudio el %TBR <70 mg/dl de la población total estaba fuera de metas según los parámetros del consenso (18). Sin embargo, al evaluar los pacientes con HI, aunque %TBR <70 mg/dl fue mayor, no se encontró diferencia estadísticamente significativa comparado con los pacientes con percepción normal, posiblemente relacionado con el bajo número de pacientes con Clarke ≥4. Vieira et al encontraron que el %TBR <70 mg/dl (6.3 ± 4.8 vs. 10.3 ± 4.9 p=0.009) y la duración de la hipoglucemia en minutos (97.6 ± 40.9 vs 131.7 ± 38.6 , p=0.008) fue mayor en pacientes con diagnóstico de DM1 con edad

promedio 35.0 ± 12.4 años, usuarios de MCG intermitente y alta variabilidad glucémica con hipoglucemia inadvertida comparado con pacientes con percepción normal. Hallazgos similares se describieron en un subanálisis al comparar los pacientes clasificados como indeterminado (Clarke 3) con los pacientes con hipoglucemia inadvertida (6.3 ± 5.1 vs 10.3 ± 4.9 p=0.035) (8), sugiriendo que aquellos pacientes con mayor puntaje en el cuestionario de Clarke tienden a pasar más tiempo por debajo del objetivo glucémico.

El incremento de %TAR en los pacientes con HI esta posiblemente asociado a la implementación de conductas para evitar la hipoglucemia (mayor consumo de carbohidratos, reducción u omisión de dosis de insulina, disminución de actividad física) (23), reforzando la utilidad del MCG para el seguimiento y tratamiento de esta población. Hallazgos similares a los reportados en este estudio se han descrito en pacientes con DM1 (4) y DM2 (5), con HI de acuerdo con el cuestionario de Clarke, encontrando que el %TIR 70–180 mg/dL fue menor comparado con la población con percepción normal de síntomas de hipoglucemia. En este estudio, los pacientes con un puntaje en el cuestionario de Clarke entre 1–2 presentaron un mejor perfil glucémico, con un %TIR cercano al 80% con baja exposición tanto a hipo como a hiperglucemia.

Adicionalmente, la edad está asociada a cambios en el umbral de percepción de síntomas de hipoglucemia (5,24). Por consiguiente, a mayor edad hay disminución en el umbral de síntomas adrenérgicos, incrementando el riesgo de HI e hipoglucemia severa. En nuestro estudio, el 80% de la población incluida tenía diagnóstico de DM2 de larga duración, con una mediana de edad de edad de 63 años, favoreciendo diferencias con respecto a estudios que incluyen en su mayoría población con DM1. Además, llamo la atención que no se encontró una alta proporción de pacientes con alta variabilidad glucémica, ni en la población total y ni en la población con hipoglucemia inadvertida, a pesar de incluir población con factores de riesgo para hipoglucemia. Esto puede estar asociado a que más de la mitad de los pacientes incluidos recibían tratamiento que puede reducir la variabilidad glucémica como Insulina Degludec (25–27), inhibidor de DPP4 (iDPP4) y análogos

del receptor de GLP1 (AR-GLP1). Del mismo modo Huang *et al.* encontraron disminución del riesgo de HI en pacientes con DM2 tratados con iDPP4 (5).

Este estudio amplía la información sobre las métricas del MCG en pacientes con factores de riesgo para hipoglucemia e HI, adicionalmente incluye un porcentaje importante de pacientes con DM2, mayores de 60 años, donde esta información es más escasa. El uso de monitoreo ciego, evito que el paciente tomara conductas que modificaran el tiempo en hipo- e hiperglucemia durante el tiempo de observación. Son limitaciones de este estudio un seguimiento corto con MCG y el bajo número de pacientes con DM1, por lo que la validez externa de nuestros resultados en esta población puede ser limitada.

Conclusión

La HI se asocia a un peor control glucémico con menor %TIR entre 70–180 mg/dL, por lo que es una barrera para lograr las metas de control metabólico y se asocia a mayor exposición a hiperglucemia, reforzando la utilidad del MCG para el seguimiento y tratamiento de esta población.

Financiación

La investigación de la que se deriva este artículo se realizó con el apoyo de la convocatoria para la financiación de proyectos de investigación 2017 del Hospital Universitario San Ignacio en Bogotá, Colombia (HUSI-CSI-05.17).

Conflictos de interés

Diana Henao reporta honorarios como conferencista de Novo Nordisk, Sanofi y Abbott; Ana María Gómez reporta honorarios como conferencista de Novo Nordisk, Elli Lilly, Boehringer Ingelheim, Abbott y Medtronic. Los demás autores no reportan conflictos de interés.

Implicaciones éticas

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá, Colombia (FM-CIE-0353-20).

Referencias

- [1] Martín-Timón I, Del Cañizo-Gómez FJ. Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World J Diabetes.* 2015 jul. 10;6(7):912–926. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i7.912>
- [2] Rubin NT, Seaquist ER, Eberly L, Kumar A, Mangia S, Öz G, *et al.* Relationship Between Hypoglycemia Awareness Status on Clarke/Gold Methods and Counterregulatory Response to Hypoglycemia. *J Endocr Soc.* 2022 sep.;6(9):bvac107. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvac107>
- [3] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, *et al.* 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023 jan. 1;46(Suppl 1):S97–S110. <https://doi.org/10.2337/dc23-S006>
- [4] Malone SK, Peleckis AJ, Grunin L, Yu G, Jang S, Weimer J, *et al.* Characterizing Glycemic Control and Sleep in Adults with Long-Standing Type 1 Diabetes and Hypoglycemia Unawareness Initiating Hybrid Closed Loop Insulin Delivery. *J Diabetes Res.* 2021;2021:6611064. <https://doi.org/10.1155/2021/6611064>
- [5] Huang B, Jiang Q, Wu T, Shen Q, Wang W, Wang S, *et al.* Hypoglycemia unawareness identified by continuous glucose monitoring system is frequent in outpatients with type 2 diabetes without receiving intensive therapeutic interventions. *Diabetol Metab Syndr.* 2022 nov.;14:180. <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00959-x>
- [6] The International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 may.;7(5):385–96. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30315-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30315-2)
- [7] Rehni AK, Dave KR. Impact of Hypoglycemia on Brain Metabolism During Diabetes. *Mol Neurobiol.* 2018 dec.;55(12):9075–9088. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1044-6>

- [8] Vieira IH, Barros LM, Baptista CF, Melo M, Rodrigues DM, Paiva IM. Hypoglycemia unawareness in type 1 diabetes patients using intermittent continuous glucose monitoring: Identification of risk factors and glycemic patterns. *Diabetes Metab Syndr.* 2022 jun.;16(6):102525. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102525>
- [9] van Meijel LA, de Vegt F, Abbink EJ, Rutters F, Schram MT, van der Klauw MM, *et al.* High prevalence of impaired awareness of hypoglycemia and severe hypoglycemia among people with insulin-treated type 2 diabetes: The Dutch Diabetes Pearl Cohort. *BMJ open diabetes Res care.* 2020 feb;8:e000935. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000935>
- [10] Takagi S, Miura J, Takita M, Mochizuki S, Asanuma T, Hoshina S, *et al.* Factors associated with hypoglycemia unawareness and severe hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Investig.* 2022 dec.;13(12):2018–2026. <https://doi.org/10.1111/jdi.13886>
- [11] Jansa M, Quirós C, Giménez M, Vidal M, Galindo M, Conget I. Psychometric analysis of the Spanish and Catalan versions of a questionnaire for hypoglycemia awareness. *Med Clin (Barc).* 2015 may 21;144(10):440–444. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2015.12.012>
- [12] Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes Care.* 1995 apr. 1;18(4):517–522. <https://doi.org/10.2337/diacare.18.4.517>
- [13] De Mesa U, Anonuevo-Cruz MC, Nicodemus NJ, Reyes NG. Development and Validation of a Questionnaire Evaluating Impaired Hypoglycemia Awareness among Adult Filipino Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J ASEAN Fed Endocr Soc.* 2017;32(2):158–164. <https://doi.org/10.15605/jafes.032.02.10>
- [14] Gómez AM, Imitola A, Henao D, García-Jaramillo M, Giménez M, Viñals C, *et al.* Factors associated with clinically significant hypoglycemia in patients with type 1 diabetes using sensor-augmented pump therapy with predictive low-glucose management: A multicentric study on iberoamerica. *Diabetes Metab Syndr.* 2021 jan.–feb.;15(1):267–272. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.01.002>
- [15] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
- [16] Amiel SA. The consequences of hypoglycaemia. *Diabetologia.* 2021 feb. 7;64(5):963–970. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05366-3>
- [17] Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, *et al.* Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care.* 2018 nov.;41(11):2275–2280. <https://doi.org/10.2337/dc18-1581>
- [18] 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):1593–1603. <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>
- [19] Lu J, Ma X, Zhou J, Zhang L, Mo Y, Ying L, *et al.* Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2018 nov.;41(11):2370–2376. <https://doi.org/10.2337/dc18-1131>
- [20] Yang J, Yang X, Zhao D, Wang X, Wei W, Yuan H. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with painful diabetic polyneuropathy. *J Diabetes Investig.* 2021 may;12(5):828–836. <https://doi.org/10.1111/jdi.13394>

- [21] Lu J, Ma X, Shen Y, Wu Q, Wang R, Zhang L, *et al.* Time in Range Is Associated with Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2020 jan. 22;22(2):72–78. <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0251>
- [22] Lu J, Wang C, Shen Y, Chen L, Zhang L, Cai J, *et al.* Time in Range in Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care.* 2021 feb;44(2):549–555. <https://doi.org/10.2337/dc20-1862>
- [23] Khunti K, Alsifri S, Aronson R, Cigrovski Berković M, Enters-Weijnen C, Forsén T, *et al.* Impact of hypoglycaemia on patient-reported outcomes from a global, 24-country study of 27,585 people with type 1 and insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 aug.;130:121–129. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.05.004>
- [24] Silbert R, Salcido-Montenegro A, Rodriguez-Gutierrez R, Katabi A, McCoy RG. Hypoglycemia Among Patients with Type 2 Diabetes: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention Strategies. *Curr Diab Rep.* 2018 jun 21;18(8):53. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1018-0>
- [25] Goldenberg RM, Aroda VR, Billings LK, Christiansen ASL, Meller Donatsky A, Parvaresh Rizi E, *et al.* Effect of insulin degludec versus insulin glargine U100 on time in range: SWITCH PRO, a crossover study of basal insulin-treated adults with type 2 diabetes and risk factors for hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2021 nov;23(11):2572–2581. <https://doi.org/10.1111/dom.14504>
- [26] Cheng A, Bailey TS, Mauricio D, Roussel R. Insulin glargine 300U/mL and insulin degludec: A review of the current evidence comparing these two second-generation basal insulin analogues. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020 apr.;36(7):e3329. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3329>
- [27] Henao-Carrillo DC, Muñoz OM, Gómez AM, Rondón M, Colón C, Chica L, *et al.* Reduction of glycemic variability with Degludec insulin in patients with unstable diabetes. *J Clin Transl Endocrinol.* 2018 jun.;12:8–12. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2018.03.003>