



Control glucémico de pacientes con diabetes mellitus tipo i mediante el uso de glucometrías y parámetros de red.

Glycemic control of patients with diabetes mellitus type i by using glycometrics and network parameters

Juan Encinas Muñoz¹, Jesús Poza Crespo^{2,3,4,5}, Carlos Gómez Peña^{2,3,4}, Gonzalo Díaz Soto⁶

¹ Alumno Interno, Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid, España

² Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Valladolid, Valladolid, España

³ Instituto de Investigación Biosanitaria de Valladolid (IBioVall), Valladolid, España

⁴ Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), España

⁵ IMUVA, Instituto de Investigación en Matemáticas, Universidad de Valladolid, Valladolid, España

⁶ Médico adjunto, Servicio de Endocrinología Hospital Universitario de Valladolid, España

Recibido: 15/06/2025

Aceptado: 18/08/2025

Correspondencia: juan.encinas@estudiantes.uva.es

DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.30.2025.4-15>

RESUMEN: La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica en la que hay una destrucción autoinmune de las células β del páncreas. Para evitar la aparición de complicaciones, es necesario que los pacientes diabéticos presenten un buen control glucémico. En este contexto, son esenciales los conceptos de variabilidad glucémica (VG) y reserva pancreática. La primera se puede describir por medio de numerosos parámetros, pero ninguno se ha establecido como *gold standard*, de tal forma que en la clínica se sigue empleando el coeficiente de variación (CV). La segunda viene caracterizada por el nivel de péptido C, que se emplea como biomarcador. Para poder correlacionar ambos conceptos y dar una visión global del control del paciente diabético, se ha realizado un análisis de correlaciones por medio de redes de asociación. Mediante este estudio, se establecen los principales clústeres de parámetros de VG, así como las correlaciones más fuertes con variables relacionadas con el péptido C. Aunque se aprecia la presencia de diversos grupos de variables referidos a los diferentes aspectos de la VG, todas ellas comparten una gran cantidad de información. En cuanto a las correlaciones con el nivel de péptido C, se observan niveles de asociación significativos con diversas variables, pero ninguno con demasiada fuerza. En cualquier caso, las redes de asociación se presentan como una herramienta imprescindible para determinar el control glucémico del paciente.

ABSTRACT: Diabetes mellitus type 1 is a chronic disease that is characterized by an autoimmune destruction of pancreatic β cells. To avoid complications, diabetic patients need to have a good glycemic control. On this context, glycemic variability and pancreatic reserve are essential concepts. The former can be described with several parameters, but there is no gold standard. Thus, the variation coefficient is the one that is used in the clinic. The latter is characterized by C peptide, which is used as a biomarker. To correlate both concepts and envision the global control of a diabetic patient, a correlation analysis has been done using association networks. With this study, the main clusters of glycemic variability parameters have been established, as well as the strongest correlations between them and variables related to C peptide. Despite of the presence of several groups of parameters referred to the different aspects of glycemic variability, all variables share much information. Regarding the correlations with the C peptide, there are association values that are significant, but none of them has a high strength. In any case, association networks are presented as an essential tool to determine the glycemic control of a patient.

PALABRAS CLAVE: Control glucémico, péptido C, redes de asociación, variabilidad glucémica

KEYWORDS: Association networks, C peptide, glycemic control, glycemic variability

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica en la que hay una alteración de la homeostasis de la glucosa, manifestada comúnmente como hiperglucemia. En la mayor parte de los casos, es causada por la destrucción autoinmune de las células β de los islotes de Langerhans del páncreas, que impide la correcta secreción de la insulina (1). Este tipo de diabetes inmunomediada suele aparecer ante la presencia de ciertos haplotipos del antígeno leucocitario humano (HLA), aunque existe una larga lista de factores de riesgo, tanto genéticos como ambientales (2). Aunque la presencia de hiperglucemia es el principal signo de diabetes en un paciente, la patología rara vez es identificada por este, sino que más bien su diagnóstico se basa en la presencia de síntomas asociados a la hiperglucemia. Entre ellos, los más comunes son poliuria, polidipsia y pérdida de peso (3). Por ello, en el momento del diagnóstico la enfermedad suele estar bastante avanzada y es muy común que los pacientes presenten condiciones de riesgo como la cetoacidosis diabética (4).

Una vez establecido el diagnóstico, los pacientes con DM1 presentan un tratamiento crónico basado en la inyección de bolos de insulina. Estos permiten regular los niveles de glucosa en sangre, ya que el páncreas de los pacientes diabéticos no es capaz de secretar la insulina necesaria para realizar esta función (5). De hecho, es esencial que sean capaces de mantener un nivel fisiológico de glucemia, puesto que períodos prolongados y continuados de hiperglucemia pueden dar lugar a diversas complicaciones microvasculares, principalmente nefropatía, retinopatía y neuropatía (4). También pueden aparecer complicaciones macrovasculares, como enfermedades cerebrales, enfermedad coronaria y enfermedades de las arterias periféricas, que son consecuencia de la arteriosclerosis.

Para evitar la aparición de las diferentes complicaciones, es imprescindible que el paciente presente un buen control glucémico. Se entiende por control glucémico el mantenimiento de los niveles de glucosa en sangre en un rango fisiológico, además de la minimización de las oscilaciones en las curvas de glucemia. Esto se consigue gracias a la monitorización de la glucemia, que se realiza tradicionalmente por medio de glucometros. No obstante, estos aparatos requieren de una punción capilar para tomar las muestras de glucemia, por lo que se han sustituido por sistemas de monitorización continua de glucosa (CGM) (6). Estos sistemas incluyen un sensor subcutáneo que realiza lecturas periódicas de la glucosa intersticial del paciente. Después, toda esta información es observada en un lector, tanto por parte del paciente como del médico. Uno de los sistemas más utilizados es FreeStyle Libre v2 (desarrollado por Abbott Diabetes), sistema usado por los pacientes incluidos en este estudio (7).

Dentro de la interfaz de los sistemas de CGM existen diversas métricas que nos permiten determinar el control glucémico del paciente. Especial interés presentan las métricas de variabilidad glucémica (VG), donde la que principalmente se incluye es el denominado coeficiente de variación (CV). Este descriptor está claramente relacionado con otras métricas más clásicas, como la hemoglobina glicosilada (HbA1c), que se refiere al porcentaje de hemoglobina unida a glucosa presente en la sangre (8). En este contexto, podemos definir la VG como las fluctuaciones de las curvas de glucemia entre máximos y mínimos. Se han planteado a nivel de investigación una gran infinidad de métricas de VG que miden diferentes aspectos de esta. Sin embargo, ninguna de ellas se ha establecido como métrica *gold standard*, de tal forma que el CV se mantiene como el principal descriptor de la VG. Otro concepto relacionado con el control glucémico es la reserva pancreática, que se refiere al porcentaje de células β funcionantes que son capaces de segregar insulina en el paciente diabético (9). Una medida habitual para cuantificar esto es el nivel de péptido C en sangre, que es un péptido que se libera junto a la insulina, pero que tiene una vida media más elevada (10).

Por este motivo, es un excelente biomarcador de la reserva pancreática y, en consecuencia, nos da una idea del control glucémico del paciente. Por ello, es una medida esencial para entender el efecto de la terapia con insulina en los pacientes diabéticos.

2. OBJETIVO

En los últimos años, se han estudiado un gran número de parámetros de VG, pero ninguno parece caracterizar completamente el estado de los pacientes diabéticos. En este estudio, se ha hecho una recopilación de todas estas métricas y, como reflejo del control glucémico, se presenta el nivel de péptido C en sangre. En base a esto, el objetivo del estudio es **determinar cuáles son los parámetros de variabilidad glucémica que aportan más información con respecto al control glucémico del paciente diabético**. Para realizar un correcto abordaje del problema, se va a llevar a cabo un análisis exploratorio de las correlaciones entre todas las variables. Esto puede ser útil a nivel clínico, puesto que, si se consigue caracterizar el control glucémico del paciente en base a variables analíticas, se pueden ajustar más correctamente las dosis empleadas en la insulino terapia.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3. 1. Sujetos

Para llevar a cabo este estudio, se ha recogido una base de datos formada por pacientes con DM1 de al menos dos años de evolución del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV). Esta base de datos está compuesta por 212 sujetos, de los que 143 son adultos y 69 son pediátricos. En función del nivel de péptido C, podemos clasificar a los pacientes en dos grupos: aquellos con péptido C detectable (> 0.1 ng/mL) y los que tienen un péptido C indetectable (< 0.1 ng/mL) (11). Los pacientes con péptido C detectable presentan un nivel de péptido C promedio de 0.36 ± 0.17 ng/mL; mientras que los que tienen péptido C indetectable tienen un nivel de péptido C promedio de 0.02 ± 0.01 ng/mL. Además, del total de la base de datos hay 56 pacientes que presentan varias medidas de péptido C, que varían entre dos y cuatro según el paciente. Aparte del nivel de péptido C de cada paciente, se ha tomado el valor de HbA1c en el mismo instante en que se midió el nivel de péptido C. Todas estas variables se han extraído a partir del programa Jimena IV de SACYL (Sanidad de Castilla y León) y Modulab, que es el gestor analítico.

3. 2. Extracción de características

Los valores de glucosa intersticial fueron detectados cada 15 minutos por el sensor FreeStyle Libre. Estos datos fueron descargados posteriormente de la plataforma online Libreview, que está conectada con los sensores. A partir de las curvas de glucosa, se han extraído diversos parámetros de VG, tanto los que se han planteado desde el punto de vista clínico como algunos parámetros no lineales derivados del análisis de series temporales complejas. Para el cálculo, se ha tomado una ventana temporal de 2 semanas lo más cercana posible a la(s) medida(s) del péptido C, ya que se ha visto que este período resume bastante bien el control del paciente en los 3 meses anteriores, que equivale al mismo período de tiempo que la medida reflejada por la HbA1c (12). La implementación de todos los parámetros se ha realizado en MATLAB[®].

Las características más sencillas, que son calculadas por Libreview, hacen referencia al tiempo que permanece el paciente en diversos rangos de glucemia. La denominada euglucemia, que se encuentra en el intervalo 70-180 mg/dL, se engloba dentro del tiempo en rango (*TIR*), cuyo valor ideal debe ser $>70\%$ (13). Por debajo de 70 mg/dL tenemos el tiempo de hipoglucemia, que se divide en tiempo por debajo de

rango nivel 1 (*TBR1*), entre 54 mg/dL y 70 mg/dL, y tiempo por debajo de rango nivel 2 (*TBR2*), <54 mg/dL. Por otro lado, el tiempo de hiperglucemia hace referencia al rango por encima de 180 mg/dL, que también se separa en dos: tiempo por encima de rango nivel 1 (*TAR1*), entre 180 mg/dL y 250 mg/dL, y tiempo por encima de rango nivel 2 (*TAR2*), >250 mg/dL. En los últimos años, ha surgido otro rango más estricto que el *TIR*, el denominado tiempo en rango estrecho (*TITR*), que solo incluye desde 70 mg/dL hasta 140 mg/dL. En un paciente con un buen control, su valor ideal debe ser >50% (14). Adicionalmente, también se ha extraído la diferencia entre el *TIR* y el *TITR*, que se ha denominado tiempo fuera del rango estrecho (*TOTR*). A partir de los diferentes rangos, se propone el índice de riesgo glucémico (*GRI*) como un descriptor del control glucémico del paciente (15). Este se calcula a partir de la carga de hipoglucemia (*Chypo*) y de hiperglucemia (*Chyper*), que dan más peso a los valores extremos <54 mg/dL y >250 mg/dL sobre valores más cercanos al *TIR*.

Parámetros también muy utilizados son medidas de dispersión clásicas, como la desviación estándar (*SD*), el rango intercuartil (*IQR*) y el coeficiente de variación (*CV*) (8,16). No obstante, existen medidas de dispersión algo más complejas, como la amplitud media de excursiones de glucosa (*MAGE*), en la que se realiza una media ponderada de las excursiones de glucosa, definidas como las diferencias entre máximos y mínimos de las curvas de glucosa (16). De manera similar se calcula la amplitud máxima de excursiones de glucosa (*LAGE*), en la que en vez de hacer un promedio se toma la excursión de mayor magnitud. Otra medida que, junto a *MAGE* y *SD*, mide la dispersión de los valores de glucosa, es la media de diferencias diarias (*MODD*). Esta calcula el promedio de diferencias entre muestras que se tomaron a la misma hora en días consecutivos, de tal forma que, al contrario que *SD* y *MAGE*, mide la variabilidad interdiaria (16). Similar a *MODD* es la red de solapamiento continua de acción glucémica (*CONGA*), que calcula la desviación típica de diferentes versiones de grano grueso en las que las muestras de glucosa están separadas un tiempo específico *n*. Aunque *n* suele tomar valores de 1h, 2h, 4h o 12h en estudios previos (16), en este se han tomado 96 valores equiespaciados desde 15 min hasta 24h.

También tenemos índices de riesgo de hipoglucemia (índice de baja glucosa en sangre, *LBGI*) y de hiperglucemia (índice de alta glucosa en sangre, *HBGI*), que se basan en una transformación logarítmica de la señal de glucosa (16). Basados en ellos, también se pueden calcular parámetros como el promedio de ratio de riesgos diarios (*ADRR*) y el índice de control glucémico (*IGC*) (8). *ADRR* suma el valor menor y mayor de la transformación logarítmica de cada día y calcula el promedio para el total de días. *IGC* es más sencillo, y simplemente es la suma de *LBGI* y *HBGI*. Un poco más sencillos que *LBGI* y *HBGI* son el mínimo de glucemia (*MinGly*) y el máximo de glucemia (*MaxGly*), que también miden el riesgo de hipoglucemia e hiperglucemia, respectivamente. También se pueden combinar *SD* y la media de glucemia en un único índice, el índice *J* (*J*), que se ve afectado tanto por la dispersión de los valores de glucosa como por la presencia de hiperglucemia (16).

Por último, hay un par de parámetros que tienen en cuenta la frecuencia de los eventos adversos, que son el porcentaje de variabilidad glucémica (*GVP*) y el cambio de glucosa absoluta media por unidad de tiempo (*MAG*) (17). *GVP* compara la distancia entre dos puntos de glucosa consecutivos y la distancia en línea recta. Por su parte, *MAG* es la suma de las diferencias entre muestras consecutivas de glucosa, dividida entre el intervalo temporal bajo estudio.

Como medidas de análisis no lineal, se implementaron la dimensión fractal (*DF*), la medida de tendencia central (*CTM*) y la complejidad de Lempel-Ziv (*LZC*). Como estimación de la *DF* se ha escogido la dimensión fractal de Higuchi, donde se busca determinar la pendiente formada entre *CONGA* y su factor de escala, *n*, ambos en escala logarítmica (18). A partir de aquí, cada vez que nos refiramos a *CONGA*, vamos a hablar de esta estimación de la *DF* a partir del parámetro de VG. La *CTM* es una medida de variabilidad,

en la que se calcula el número de puntos que caen dentro de una circunferencia de radio r en un gráfico de diferencias de segundo orden (19). Para determinar el valor óptimo del hiperparámetro r , se hizo un análisis exploratorio en una ventana de 0 a 200 y se escogió el valor que presentaba un p -valor más pequeño devuelto por el test U de Mann-Whitney entre sujetos con y sin reserva pancreática; esto nos ofreció un valor óptimo de $r = 6.5$. Por último, LZC es una medida de complejidad, que cuantifica el número de patrones diferentes observados en la señal bajo estudio, normalizados por el número de muestras (20).

Además, podemos añadir una serie de medidas relacionadas con la evolución del nivel de péptido C, que en principio decrece con el tiempo en los pacientes diabéticos. Así, se han incluido la variación global de péptido C ($VarC$), la variación promedio mensual de péptido C ($VarMonth$), la variación parcial de péptido C a los 6-18 meses ($Var1$) y la variación parcial de péptido C a los 18-30 meses ($Var2$). Todas ellas están normalizadas por el valor basal de péptido C, que es la primera medida de péptido C que se ha tomado de cada paciente.

3. 3. Redes de asociación

Para poder analizar en conjunto la gran cantidad de variables presentes vamos a llevar a cabo un estudio de correlaciones. En este contexto, son útiles las redes de asociación, que son una clase de redes en las que los nodos representan a diferentes variables y los enlaces entre ellos reflejan la correlación que existe entre cada par de variables (21). Esta herramienta es muy útil cuando trabajamos con variables heterogéneas, lo que es muy habitual en el ámbito biomédico. De hecho, ya han sido aplicadas en otros campos distintos de la endocrinología, como son la psicología, la psicopatología y el análisis del sueño (22–24). En nuestro estudio, las redes de asociación han sido generadas con la librería ‘qgraph’ de R (25). En ella, los valores de asociación directamente proporcionales se observan en verde, mientras que los inversamente proporcionales se encuentran en rojo. Además, cuanto mayor es la fuerza de una correlación entre variables, más grueso será el enlace que las une en la red. Este valor de correlación viene dado por el coeficiente de correlación de Pearson. También cabe mencionar que se pueden establecer umbrales, de tal forma que solo se observan las correlaciones que superan dicho umbral. Para saber cuál es el umbral más adecuado que solo nos muestre las correlaciones estables, se usan los gráficos de estabilidad (26).

4. RESULTADOS

Los principales resultados del estudio se basan en la observación de las redes de asociación, en las que se han establecido los umbrales en base a los gráficos de estabilidad. Primeramente, se plantea la red de asociación con todos los parámetros de VG. De acuerdo con los gráficos de estabilidad, las correlaciones por encima de ± 0.2 son estables, pero se ha establecido el umbral en 0.5 para poder identificar con más facilidad los clústeres de variables. La red con un umbral de 0.5 se puede observar en la Figura 1 y los diferentes clústeres observados, así como aquellas variables que quedan más desconectadas del resto de parámetros, quedan resumidos en la Tabla 1.

A continuación, se observa la red de asociación que, aparte de los parámetros de VG, incluye la variable dicotómica ‘isReserve’ (isR). Esta variable vale 0 en caso de que el paciente presente un nivel de péptido C indetectable (< 0.1 ng/mL) y 1 si es detectable (> 0.1 ng/mL). Así, podemos observar los parámetros que presentan más correlación con el concepto de reserva pancreática. En este caso, también se observa que las correlaciones son estables por encima de ± 0.2 con el gráfico de estabilidad, así que el umbral usado para generar la red es 0.2.

La red se observa en la Figura 2 y, en ella, se identifican diversas variables que presentan correlaciones superiores a 0.2 con la variable isR. De hecho, hay seis variables con correlaciones más fuertes de 0.3: *CV*, *IGC*, *SD*, *CTM*, *IQR* y *GRI*, como se observa en la Tabla 2.

Clúster	Variables incluidas
Hipoglucemia	<i>TBR2</i> , <i>TBR1</i> , <i>CHypo</i> , <i>LBGI</i> , <i>MinGly</i>
Oscilaciones de glucosa	<i>MAGE</i> , <i>LAGE</i> , <i>MAG</i> , <i>GVP</i> , <i>MaxGly</i>
Hiperglucemia, dispersión de glucosa y control/riesgo glucémico	<i>TAR1</i> , <i>TAR2</i> , <i>CHyper</i> , <i>HBGI</i> , <i>SD</i> , <i>IQR</i> , <i>MODD</i> , <i>IGC</i> , <i>GRI</i> , <i>TIR</i> , <i>TITR</i> , <i>ADRR</i> , <i>J</i>
Parámetros inconexos	<i>CV</i> , <i>HbA1c</i> , <i>TOTR</i> , <i>CONGA</i> , <i>CTM</i> , <i>LZC</i>

Tabla 1. Resumen de la agrupación de los parámetros de VG en los diferentes clústeres.

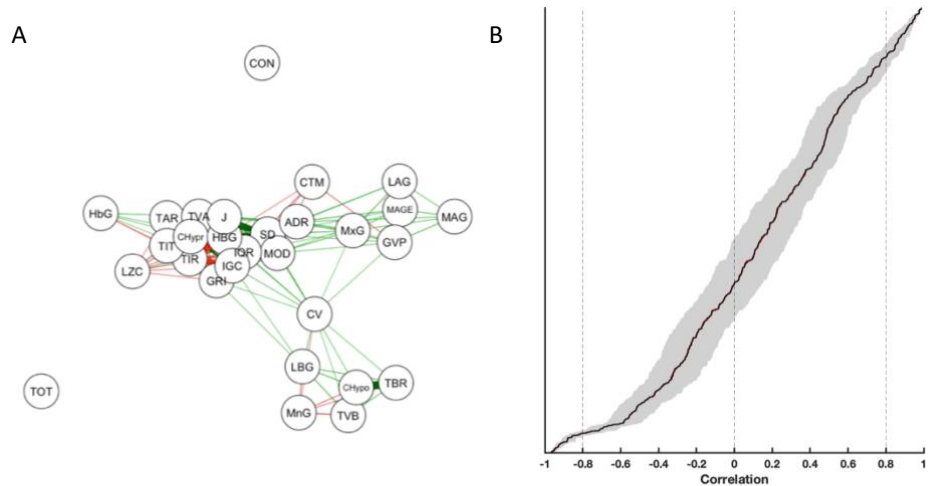


Figura 1. (A) Red de asociación con un umbral de 0.5 que incluye todos los parámetros de VG. (B) Gráfico de estabilidad asociado a la red de asociación de los parámetros de VG.

Por último, se presenta una red de asociación con los parámetros de variabilidad glucémica, el nivel basal de péptido C (*Cpp*) y las diferentes variables de variación del péptido C: *VarC*, *VarMonth*, *Var1* y *Var2*. El gráfico de estabilidad nos indica que las correlaciones estables deben ser iguales o superiores a ± 0.35 , de tal forma que 0.35 será el umbral utilizado. En la red observada en la Figura 3 podemos observar que las variables de variación de péptido C no presentan correlaciones significativas con ningún parámetro de VG; mientras que el *Cpp* sí presenta correlaciones más fuertes que 0.35. De hecho, hay seis variables con correlaciones superiores a 0.5 con el *Cpp*: *MODD*, *CV*, *IQR*, *IGC*, *SD* y *LBGI*, que quedan resumidas en la Tabla 2.

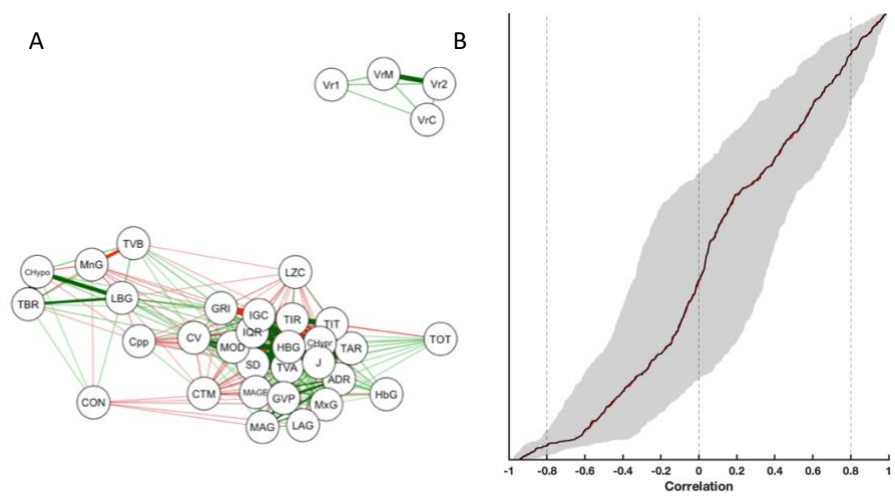


Figura 2. (A) Red de asociación con umbral de 0.2, que incluye los parámetros de VG y la variable dicotómica ‘isReserve’ (*isR*). (B) Gráfico de estabilidad asociado a la red con parámetros de VG e *isR*.

	<i>CV</i>	<i>IGC</i>	<i>SD</i>	<i>CTM</i>	<i>IQR</i>	<i>GRI</i>
<i>isR</i>	-0.342	-0.340	-0.337	0.328	-0.321	-0.306
	<i>MODD</i>	<i>CV</i>	<i>IQR</i>	<i>IGC</i>	<i>SD</i>	<i>LBGI</i>
<i>Cpp</i>	-0.612	-0.572	-0.571	-0.534	-0.516	-0.504

Tabla 2. Correlaciones más fuertes de los parámetros de VG con la variable ‘isReserve’ (*isR*) y el valor basal de péptido C (*Cpp*), en orden de magnitud decreciente.

5. DISCUSIÓN

Podemos observar que los clústeres observados en la red de asociación de la Figura 1 se correlacionan con diferentes aspectos que tienen relación con la variabilidad glucémica. Un primer clúster incluye medidas que cuantifican el tiempo de hipoglucemia (*TBR1*, *TBR2*) o el riesgo de eventos de hipoglucemia (*LBGI*, *CHypo*, *MinGly*). El segundo clúster está conformado por diversas métricas que reflejan las oscilaciones de la curva de glucosa, ya sea en referencia a un valor basal (*MAGE*, *LAGE*), de manera absoluta (*MaxGly*) o normalizado por el intervalo temporal (*GVP*, *MAG*). El tercer clúster presenta métricas de hiperglucemia y de control glucémico. Al igual que las métricas de hipoglucemia, las de hiperglucemia cuantifican el tiempo de hiperglucemia (*TAR1*, *TAR2*) o el riesgo de eventos de hiperglucemia (*HBGI*, *CHyper*). En cuanto al resto, se incluyen diversos índices de riesgo glucémico (*ADRR*, *IGC*, *GRI*, *J*), algunos índices de control glucémico muy habituales en la clínica (*TIR*, *TITR*) y medidas de dispersión clásicas (*SD*, *IQR*). Entre los parámetros que no pertenecen a ningún clúster se encuentran *CTM*, *LZC* y *CONGA*, de tal forma que podemos decir que aquellas métricas derivadas del análisis no lineal aportan información complementaria a las medidas clínicas.

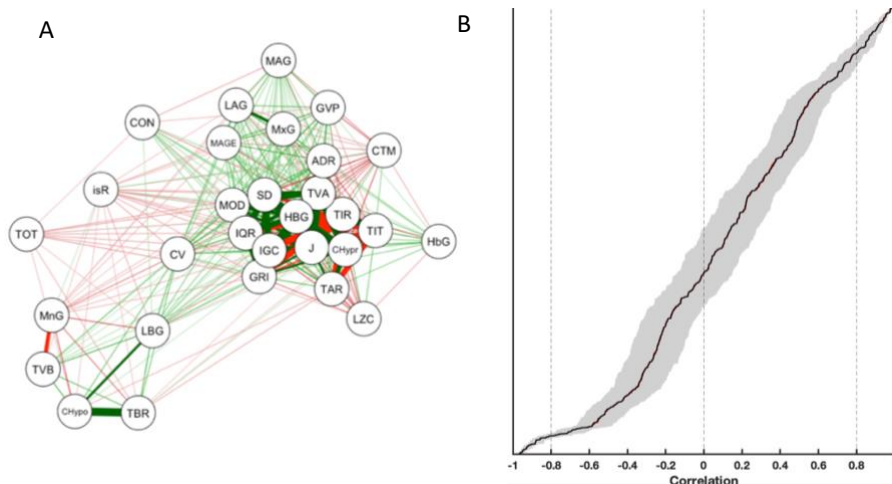


Figura 3. (A) Red de asociación con umbral de 0.35, que incluye los parámetros de VG, el nivel basal de péptido C (*Cp*) y las medidas de variación del péptido C (*VarC*, *VarMonth*, *Var1* y *Var2*). (B) Gráfico de estabilidad asociado a la red con parámetros de VG, *Cp* y medidas de variación del péptido C.

Muchas de las correlaciones encontradas en las redes de asociación ya se observan en estudios previos. Es el caso de *TIR* e *IQR*, entre los que se aprecia una correlación negativa en el estudio de Tokutsu et al. (27). Aquí, se observa como los pacientes presentan un mejor control glucémico, dado por un mayor porcentaje de tiempo dentro del rango diana de glucosa, cuanto menor es la dispersión de sus valores. En cambio, otros parámetros como *CV* y *LBGI* tienen una elevada correlación con el tiempo de hipoglucemia (*TBR1* y *TBR2*), como se observa en el estudio de El-Laboudi et al (28). Esto se puede apreciar claramente en la red de asociación. Aunque con relación al tiempo de hiperglucemia se han hecho menos análisis porque se trata de una condición menos grave que la hipoglucemia, un estudio de Pérez-López et al. determina que *GRI* presenta una elevada correlación con parámetros como *HbA1c*, *SD*, *TAR2* y *TBR2* (29). No obstante, *HbA1c* en nuestra red de asociación aparece más desconectado del cúmulo de parámetros que engloba a *GRI*, *TAR2* y *SD*. Lo mismo ocurre con *TBR2*, que no queda conectado de manera directa con *GRI*, aunque este sí presenta cierta asociación con los parámetros de hipoglucemia incluidos en este clúster. En cualquier caso, la mayoría de las correlaciones estudiadas hasta el momento son de parámetros de VG con medidas clínicas (que también son descriptores de la VG) que son más interpretables desde el punto de vista médico, como el *TIR*, el tiempo de hipoglucemia o la *HbA1c*. Por tanto, el foco está en conseguir una mayor interpretabilidad de los parámetros más complejos que permita asemejarlos a aquellos que manejan los médicos en la práctica habitual.

Aunque en referencia a las correlaciones con el péptido C no hay muchos estudios, los pocos que se han realizado se incluyen en la revisión de Breyton et al. (8). Esta menciona estudios previos en los que se observan correlaciones significativas entre el nivel de péptido C y parámetros clásicos de VG, como *SD*, *CV*, *MAGE* y *MODD*, en la mayor parte de casos inversamente proporcionales. La fortaleza de esta asociación queda corroborada en nuestro estudio, excepto en el caso de *MAGE*, y además se localizan otras correlaciones significativas con variable como *IQR*, *IGC*, *CTM* y *GRI*. Al igual que en estudios anteriores, la mayoría de las correlaciones entre los parámetros de VG y el péptido C son siempre negativas. Esto es porque, en principio, si el paciente tiene un mayor nivel de péptido C, es capaz de segregar su propia

insulina todavía, de tal forma que su control glucémico será mejor y su VG disminuye. En cambio, con *CTM* la correlación es positiva, ya que esta métrica funciona a la inversa: cuanto mayor sea su valor, menor variabilidad presenta el paciente. El hecho de que aparezca como una de las que presentan mayor correlación con el péptido C nos indica que la dimensionalidad añadida por las métricas de análisis no lineal no es solo complementaria, sino esencial para entender el estado metabólico del paciente.

Así, este estudio plantea un análisis exploratorio de correlaciones a nivel global. Esto se realiza de manera visual gracias a las redes de asociación, al contrario que estudios anteriores, que llevan a cabo correlaciones por pares (8). No obstante, se toma como un estimador del control glucémico el nivel de péptido C, que se trata de una medida que no es del todo exacta. Esto es porque es necesario hacerla en unas condiciones de ayuno por parte del paciente y a primera hora de la mañana, puesto que depende de los ritmos circadianos. En la fase analítica, la variabilidad biológica de la muestra va a depender en gran medida de los métodos analíticos empleados en cada laboratorio. En el caso concreto del péptido C, su concentración se puede ver reducida falsamente en presencia del complejo biotina-estreptavidina, muy utilizado en los inmunoensayos de los laboratorios clínicos. Y a todo ello se suma que puede haber fallos posteriores a la realización de la analítica de sangre (10). También existen otros parámetros de VG que no se han incluido en este estudio, bien por la imposibilidad de su cálculo debido a la falta de información, como el inicio y duración de los picos posprandiales, o porque no se localizaron en la búsqueda bibliográfica inicial (8,28).

A pesar de las limitaciones existentes, un análisis basado en redes de asociación puede ser útil para establecer clústeres de forma más cuantitativa, gracias al empleo de medidas de modularidad y de centralidad (30). También sería interesante incluir una mayor cantidad de medidas en el estudio, para lo que es necesario incluir datos de factores externos, como la ingesta de comidas. Por tanto, sería pertinente un estudio más controlado en una muestra de pacientes en los que se registre la hora de las comidas y la cantidad de carbohidratos ingeridos, de tal forma que sea posible caracterizar los picos posprandiales de los pacientes. En consecuencia, se podría conseguir un análisis más exhaustivo que diese pie a la generación de algún modelo predictivo de la evolución del nivel de péptido C en base a parámetros de VG. Este tipo de modelos pueden ser de gran utilidad en la clínica, ya que se ha observado que pacientes con un péptido C elevado están mucho mejor controlados que aquellos con niveles bajos de esta molécula. Por tanto, si somos capaces de estimar que nivel de péptido C va a tener un paciente en el futuro, el endocrinólogo puede estimar en torno a qué momento empeorará el control glucémico del paciente y así establecer un tratamiento más personalizado para cada uno de ellos.

6. CONCLUSIONES

Nuestro estudio sugiere que, aunque existen parámetros correlacionados de forma significativa con el nivel de péptido C, la mayoría de estas correlaciones no son muy elevadas. Además, muchas características comparten gran cantidad de información entre sí, a pesar de que cada parámetro refleja diferentes aspectos de la VG, como oscilaciones en las curvas de glucemia, presencia de eventos extremos o duración de estos eventos. En el contexto del control glucémico, las redes de asociación se han presentado como una herramienta útil y que aporta una gran cantidad de información. Estas permiten visualizar de forma agregada todas las variables implicadas en el problema. Por tanto, nos pueden ayudar a observar relaciones complejas que con un análisis bivariado podrían pasar desapercibidas.

7. ÉTICA. CONFLICTO DE INTERESES

En este trabajo se han analizado datos de pacientes con DM1 del HCUV. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) de las Áreas de Salud de Valladolid (PI-24-463-C). Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses en relación con nuestra participación en este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017 Mar 30;3(1):17016.
2. Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocrine Connections*. 2018 Jan;7(1):R38–46.
3. Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H. Clinical presentation of type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2005 Jun;6(2):75–8.
4. Gregory JM, Moore DJ, Simmons JH. Type 1 Diabetes Mellitus. *Pediatrics in Review*. 2013 May 1;34(5):203–15.
5. Rahman MS, Hossain KS, Das S, Kundu S, Adegoke EO, Rahman MdA, Hannan MdA, Uddin, MdJ, Pang M-G. Role of Insulin in Health and Disease: An Update. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Jun 15;22(12):6403.
6. Marks BE, Williams KM, Sherwood JS, Putman MS. Practical aspects of diabetes technology use: Continuous glucose monitors, insulin pumps, and automated insulin delivery systems. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology*. 2022 Mar;27:100282.
7. Blum A. Freestyle Libre Glucose Monitoring System. *Clinical Diabetes*. 2018 Apr 1;36(2):203–4.
8. Breyton AE, Lambert-Porcheron S, Laville M, Vinoy S, Nazare JA. CGMS and Glycemic Variability, Relevance in Clinical Research to Evaluate Interventions in T2D, a Literature Review. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2021 Sep 9;12.
9. Flatt AJS, Greenbaum CJ, Shaw JAM, Rickels MR. Pancreatic islet reserve in type 1 diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2021 Jul 6;1495(1):40–54.
10. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Therapy*. 2017 Jun 8;8(3):475–87.
11. Rickels MR, Evans-Molina C, Bahnson HT, Ylescupidez A, Nadeau KJ, Hao W, Clements MA, Sherr JL, Pratley RE, Hannon TS, Shah VN, Miller KM, Greenbaum CJ, T1D Exchange β -Cell Function Study Group. High residual C-peptide likely contributes to glycemic control in type 1 diabetes. *Journal of Clinical Investigation*. 2020 Mar 3;130(4):1850–62.

12. Xing D, Kollman C, Beck RW, Tamborlane WV, Laffel L, Buckingham BA, Wilson DM, Weinzimer S, Fiallo-Scharer R, Ruedy KJ, Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Optimal Sampling Intervals to Assess Long-Term Glycemic Control Using Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2011 Mar;13(3):351–8.
13. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, Bosi E, Buckingham BA, Cefalu WT, Close KL, Cobelli C, Dassau E, DeVries JH, Donaghue KC, Dovc K, Doyle 3rd FJ, Garg S, Grunberger G, Heller S, Heinemann L, Hirsch IB, Hovorka R, Jia W, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Levine B, Mayorov A, Mathieu C, Murphy HR, Nimri R, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Rodbard D, Saboo B, Schatz D, Stoner K, Urakami T, Weinzimer SA, Phillip M. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019 Aug 1;42(8):1593–603.
14. Bahillo-Curieses P, Fernández Velasco P, Pérez-López P, Vidueira Martínez AM, Nieto de la Marca M de la O, Díaz-Soto G. Utility of time in tight range (TITR) in evaluating metabolic control in pediatric and adult patients with type 1 diabetes in treatment with advanced hybrid closed-loop systems. *Endocrine*. 2024 May 30;86(2):539–545.
15. Díaz-Soto G, Pérez-López P, Fernández-Velasco P, Nieto de la Marca M de la O, Delgado E, del Amo S, de Luis D, Bahillo-Curieses P. Glycemia Risk Index Assessment in a Pediatric and Adult Patient Cohort with Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2024 Sep 16;18(5):1063–9.
16. Lazar S, Ionita I, Reurean-Pintilei D, Timar B. How to Measure Glycemic Variability? A Literature Review. *Medicina (Buenos Aires)*. 2023 Dec 28;60(1):61.
17. Rodbard D. Glucose Variability: A Review of Clinical Applications and Research Developments. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2018 Jun;20(S2):S25–S215.
18. Armonaitė K, Conti L, Olejarczyk E, Tecchio F. Insights on neural signal analysis with Higuchi fractal dimension. *Communications in Applied and Industrial Mathematics*. 2024 Oct 1;15(2):17–27.
19. Salankar N, Qaisar SM, Pławiak P, Tadeusiewicz R, Hammad M. EEG based alcoholism detection by oscillatory modes decomposition second order difference plots and machine learning. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*. 2022 Jan;42(1):173–86.
20. Borowska M. Multiscale Permutation Lempel–Ziv Complexity Measure for Biomedical Signal Analysis: Interpretation and Application to Focal EEG Signals. *Entropy*. 2021 Jun 29;23(7):832.
21. Ramos-Fernández G, Boyer D, Aureli F, Vick LG. Association networks in spider monkeys (*Ateles geoffroyi*). *Behavioral Ecology and Sociobiology*. 2009 May 2;63(7):999–1013.
22. Borsboom D. A network theory of mental disorders. *World Psychiatry*. 2017 Feb 26;16(1):5–13.
23. Gutiérrez-Tobal GC, Gomez-Pilar J, Kheirandish-Goza L, Martín-Montero A, Poza J, Álvarez D, del Campo F, Gozal D, Hornero R. Pediatric Sleep Apnea: The Overnight Electroencephalogram as a Phenotypic Biomarker. *Frontiers in Neuroscience*. 2021 Nov 3;15:644697.

24. Jimeno N, Gomez-Pilar J, Poza J, Hornero R, Vogeley K, Meisenzahl E, Haidl T, Rosen M, Klosterkötter J, Schultze-Lutter F. Main Symptomatic Treatment Targets in Suspected and Early Psychosis: New Insights from Network Analysis. *Schizophrenia Bulletin*. 2020 Jul 8;46(4):884–95.
25. Epskamp S, Cramer AOJ, Waldorp LJ, Schmittmann VD, Borsboom D. qgraph: Network Visualizations of Relationships in Psychometric Data. *Journal of Statistical Software*. 2012;48(4).
26. Rejas Llamera A. Desarrollo de una herramienta basada en redes de asociación para caracterizar la actividad neuronal en la migraña. 2023 [cited 2025 Jul 7]; Available from: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/61349>
27. Tokutsu A, Okada Y, Mita T, Torimoto K, Wakasugi S, Katakami N, Yoshii H, Uryu K, Nishida K, Arao T, Tanaka Y, Goshō M, Shimomura I, Watada H. Relationship between blood glucose variability in ambulatory glucose profile and standardized continuous glucose monitoring metrics: Subanalysis of a prospective cohort study. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2022 Jan 28;24(1):82–93.
28. El-Laboudi AH, Godsland IF, Johnston DG, Oliver NS. Measures of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes and the Effect of Real-Time Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2016 Dec;18(12):806–12.
29. Pérez-López P, Fernández-Velasco P, Bahillo-Curieses P, de Luis D, Díaz-Soto G. Impact of glucose variability on the assessment of the glycemia risk index (GRI) and classic glycemic metrics. *Endocrine*. 2023 Sep 11;82(3):560–8.
30. Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *Neuroimage*. 2010 Sep;52(3):1059–69.